Ergebnisbericht (gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

Konsortialführung:	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Förderkennzeichen:	01VSF21005
Akronym:	LeiSe LebEr
Projekttitel:	Leitlinien für Seltene Lebererkrankungen - autoimmune und genetisch-cholestatische Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter
Autorinnen und Autoren:	Prof. A.W. Lohse und PD Dr. Sebode
Förderzeitraum:	01. April 2022 – 31. März 2026
Ansprechpartner:	Dr. Sonja Hiekmann (s.hiekmann@uke.de)

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

Gefördert durch:
GBA Innovationsausschuss

Zusammenfassung

Hintergrund: Das LeiSe LebEr Projekt hat zum Ziel, durch die Erstellung von Leitlinien für autoimmune und genetisch-cholestatische Lebererkrankungen die Diagnosestellung dieser Erkrankungen zu verbessern und die Therapie von Patientinnen und Patienten mit seltenen Lebererkrankungen zu optimieren. Insbesondere liegt hierbei der Fokus auf altersübergreifende klinische Leitlinien vom Kindes- bis zum Erwachsenenalter, einschließlich der Transition. Der Anspruch an das Leitlinienprojekt ist es, aktuelle, praxisnahe und kondensierte Leitlinien zu erstellen. Im Rahmen der Förderung sollte die S2k-Leitlinie „Autoimmune Lebererkrankungen (AILE)“ der deutschen gastroenterologischen Fachgesellschaft (DGVS, Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten) aus dem Jahr 2017 aktualisiert und auf S3-Leitlinienniveau angehoben und die Leitlinie „Genetisch-cholestatische Lebererkrankungen (GCS)“ als neue S3-Leitlinie der DGVS erstellt werden. Das Leitlinienprojekt wurde entsprechend der Ausschreibung der Förderung als „Living Guideline“ konzipiert, wodurch eine jährliche Aktualisierung angestrebt wurde.

Methodik: Die Erstellung der Leitlinien erfolgte durch eine repräsentative Leitliniengruppe und systematischen Evidenzanalyse. Es wurden Schlüsselfragen nach dem PICO-Schema definiert und anschließend eine systematische Evidenzrecherche in den Datenbanken Cochrane und PubMed durchgeführt. Die Literaturauswahl erfolgte unter Berücksichtigung vorab definierter Ein- und Ausschlusskriterien und die Evidenzbewertung wurde nach dem GRADE-Ansatz vorgenommen. Auf dieser Grundlage wurden Evidenzprofile erstellt. Im Anschluss erfolgte eine strukturierte Konsensusfindung im Rahmen eines zweistufigen Verfahrens. Die Konsensusfindung erfolgte zunächst mittels eines Online-Delphi-Verfahrens und anschließend in einer Konsensuskonferenz nach dem Prinzip der NIH-Konferenz. Dabei wurde die Neutralität der Moderation sichergestellt

Ergebnisse: Im Modul AILE erfolgte die erste Veröffentlichung der S3-Leitlinie im Februar 2025. Die 1. Aktualisierung der AILE-Leitlinie als „Living Guideline“ wurde im Oktober 2025 veröffentlicht. Um die Leitlinie auf der Grundlage der neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse kontinuierlich weiterzuentwickeln, begann im Mai 2025 die 2. Aktualisierung der Leitlinie, diese wurde Mitte des Jahres 2026 zur Freigabe an die AWMF und den Projektträger versendet. Im Modul GCS wurde die Neuerstellung der S3-Leitlinie abgeschlossen und am 20. Oktober 2025 veröffentlicht. Während dieses Prozesses begann die Arbeit an der 1. Aktualisierung im Januar 2025. Die Konsultationsfassung zum 1. Update der S3-Leitlinie wurde im März 2026 veröffentlicht. Die Leitlinie wurde zur Freigabe an die AWMF und den Projektträger Mitte des Jahres 2026 versendet. Zudem wurden für beide Module Kurzversionen erstellt, jeweils eine Version für Ärztinnen und Ärzte und eine weitere Version für Patientinnen und Patienten.

Diskussion: Ursprünglich sollten Kurzversionen zu Transition und Schwangerschaft erstellt werden. Davon wurde jedoch abgesehen, da dafür zu wenige fundierte Empfehlungen vorliegen. Einzelne Punkte hierzu sind dennoch in den allgemeinen Kurzversionen enthalten.

Schlagworte: Leitlinienentwicklung, autoimmune Lebererkrankungen (AILE), Genetische Cholestasesyndrome (GCS), seltene Lebererkrankungen, Living Guideline

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

Inhaltsverzeichnis

I Abkürzungsverzeichnis 4

II Abbildungsverzeichnis 5

III Tabellenverzeichnis 5

1 Projektziele 6

2 Projektdurchführung 8

2.1 Projektbeteiligte 8

2.2 Beschreibung/ Darstellung des Projekts 12

2.3 Beschreibung Ablauf des Projekts 13

2.4 Erfahrungen mit der Implementierung/ Maßnahmen 14

3 Methodik 15

4 Projektergebnisse 23

5 Diskussion der Projektergebnisse 29

6 Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung 29

7 Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen 31

IV Literaturverzeichnis 37

V Anlagen 37

Gefördert durch:
GBA Innovationsausschuss

I Abkürzungsverzeichnis

AIH	Autoimmune Hepatitis
AILE	Autoimmune Lebererkrankungen
ALGS	Alagille-Syndrom
AMA	Antimitochondriale Antikörper
AMSTAR 2	„A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews“
ANA	Antinukleäre Antikörpern
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BASD	Gallensäuresynthesestörungen (engl.: „bile acid synthesis disorders“)
BSS	Bilirubinstoffwechselstörungen
BRIC	Benign rekurrierende intrahepatischen Cholestase
CENTRAL	„Cochrane Central Register of Controlled Trials“
CGS	„Clinical Guideline Services“
CNS	Crigler-Najjar-Syndrom
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
ELISA	„Enzyme-linked Immunosorbent Assay“
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCS	Genetische Cholestasesyndrome
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GS	Gesamtserumgallensäuren
GRADE	„Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation“
GMS	Gilbert-Meulengracht-Syndrom
IA	Innovationsausschuss
IBAT	Ilealer Gallensäuretransporter (engl.: „ileal bile acid transporter“; syn.: ASBT, engl.: „apical sodium-dependent bile acid transporter“)
IBATi	IBAT-Inhibitor
ICP	Intrahepatische Schwangerschaftscholestase (engl.: „intrahepatic cholestasis of pregnancy“)
IMPP	Institut für medizinische und pharmazeutische Prüfungsfragen
JBI	Joanna Briggs Institute
KV	Kurzversion
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
NKLM	Nationaler Kompetenzbasierten Lernzielkatalog Medizin
NOS	„Newcastle-Ottawa-Scale“
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PFIC	Progressive familiäre intrahepatische Cholestase
PICO	Akronym für das Fragen-Schema: Population - Intervention - Vergleichsgruppe (engl.: Comparison) - Behandlungsziel (engl.: Outcome)
PRISMA	„Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses“
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
QUADAS	„Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies“

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

RCT	„Randomized Controlled Trial“
ROB	„Risk-of-Bias“
UDCA	Ursodeoxycholsäure
WES	Vollständige Exomsequenzierung (engl.: „whole exome sequencing“)
WGS	Vollständige Genomsequenzierung (engl.: „whole genome sequencing“)

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ausschnitt der AILE Kurzversionen. 25
Abbildung 2: Ausschnitt der GCS Kurzversionen 28

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gantt-Chart 6
Tabelle 2: Konsortialpartner 8
Tabelle 3: Kooperationspartner 9
Tabelle 4: Beispielhaftes PICO-Schema zur Formulierung suchtauglicher Fragestellungen ... 16
Tabelle 5: Veröffentlichungen zum Projekt 31

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

1 Projektziele

Das LeiSe LebEr Projekt verfolgte das Ziel, die Diagnostik und Therapie seltener Lebererkrankungen durch die Entwicklung praxisnaher Leitlinien zu verbessern. Im Zentrum standen Leitlinien für autoimmune Lebererkrankungen (Modul AILE) sowie für genetisch-cholestatische Lebererkrankungen (Modul GCS). Weitere Module für Leitlinien anderer seltener Lebererkrankungen sind geplant. Ein besonderer Schwerpunkt lag dabei auf der Transition von Patientinnen und Patienten vom Kindes- ins Erwachsenenalter, da in dieser Versorgungsphase häufig Schnittstellen- und Informationslücken bestehen. Die Leitlinien sollten als aktuelle, kondensierte Empfehlungen bereitgestellt werden, die sich direkt in der klinischen Routine umsetzen lassen. Gefördert wurde die Ausarbeitung im Sinne einer „Living Guideline“, wodurch eine jährliche Aktualisierung der Empfehlungen angestrebt wurde.

Der Arbeitsplan ist in Form eines Gantt-Chart (Tabelle 1) dargestellt und bildet den zeitlichen Ablauf des Projektes „LeiSe LebEr“ detailliert ab. Die Projektarbeit gliederte sich in drei Teilprojekte: Evidenzanalyse, Meetings und Konsensusprozesse sowie Kurzversionen. Diese Gliederung wurde auf beide Module, AILE und GCS, angewendet. Bei der AILE Leitlinie erfolgte ein Upgrade der vorbestehenden Leitlinie auf S3-Niveau, es folgte ein 1. und 2. Update. Bei der GCS Leitlinie erfolgte die Neuerstellung auf S3-Niveau mit dann nachfolgend einem 1. Update. Dadurch wurde sichergestellt, dass die jeweiligen Inhalte in konsistenter Struktur weiterentwickelt wurden.

Tabelle 1: Gantt-Chart

Projekt: LeiSe LebEr - LL für genetische Cholestasesyndrome (GCS und autoimmune Lebererkrankungen (AILE)			Monat	Apr	Mai	Jun	Jul	Aug	Sep	Okt	Nov	Dez	Jan	Feb	Mär	Apr	Mai	Jun	Jul	Aug	Sep	Okt	Nov	Dez	Jan	Feb	Mär	Apr	Mai	Jun	Jul	Aug	Sep	Okt	Nov	Dez	Jan	Feb	Mär	Apr	Mai	Jun	Jul	Aug	Sep	Okt	Nov	Dez	Jan	Feb	Mär
			Monat	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48
			Jahr	2022									2023												2024														2025												2026		
			Quartal	Q2			Q3			Q4			Q1			Q2			Q3			Q4			Q1			Q2			Q3			Q4			Q1			Q2			Q3			Q4			Q1		
Teilprojekt	**Modul**	**Inhalt**	*Art*																																																	
Evidenz-analyse	AILE	Interne und externe Bedarfsanalyse	AP																																																	
		Erstellung der PICO-Fragen	AP																																																
		Literaturrecherche	AP																																																
		Update Literaturrecherche	AP																																																
		Literaturbewertung	AP																																																
		Evidenztabellen	AP																																																
Evidenz-analyse	GCS	Interne und externe Bedarfsanalyse	AP																																																
		Erstellung der PICO-Fragen	AP																																																
		Literaturrecherche	AP																																																
		Update Literaturrecherche	AP																																																
		Literaturbewertung	AP																																																
		Evidenztabellen	AP																																																
		Schwerpunkt der Leitlinienarbeit																																																	
Meetings und Konsensus-prozesse	AILE	Kickoff-Treffen (Präsenz)	MS	x																																															
		Steuergruppentreffen (Präsenz)	MS																																																
		Steuergruppentreffen (online)	MS													x																																				
		Erstellung Empfehlung/Kommentar	AP																																																
		Delphi-Runde	AP																																																
		Überarbeitung Empfehlungen	AP																																																
		Konsensuskonferenz	MS														x																																	
		Redaktionelle Zusammenstellung LL	AP																																															
		Konsultationsfassung/Freigabe	MS																																															
		Publikation Langfassung LL	MS																																															
		Publikation Aktualisierung	MS																																															
Meetings und Konsensus-prozesse	GCS	Kickoff-Treffen (Präsenz)	MS																																															
		Steuergruppentreffen (Präsenz)	MS																																															
		Steuergruppentreffen (online)	MS													x																																			
		Erstellung Empfehlung/Kommentar	AP																																															
		Delphi-Runde	AP																																															
		Überarbeitung Empfehlungen	AP																																															
		Konsensuskonferenz	MS																																															
		Redaktionelle Zusammenstellung LL	AP																																															
		Konsultationsfassung/Freigabe	MS																																															
		Publikation Langfassung LL	MS																																															
		Publikation Aktualisierung	MS																																															
Kurz-versionen	AILE & GCS	Patienteninformation	AP																																															
		Allgemeinmediziner und Pädiater	AP																																															
		Fokus "Transition"	AP																																															
		Fokus "Schwangerschaft"	AP																																															

AILE, Autoimmune Lebererkrankungen; AP, Arbeitspaket; GCS, genetische Cholestasesyndrome; LL, Leitlinien; MS, Meilenstein.

Im Projekt bezeichnete die Evidenzanalyse den methodischen Prozess, mit dem die vorhandene wissenschaftliche Evidenz systematisch anhand vorab definierter PICO-Fragen (Akronym für das Fragen-Schema: Population - Intervention - Vergleichsgruppe (engl.: Comparison) - Behandlungsziel (engl.: Outcome); identifiziert und strukturiert durch eine transparente Literaturrecherche aufgearbeitet wurde. Die ausgewählte Literatur wurde

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

anschließend durch eine strukturierte Literaturbewertung qualitäts- und relevanzbezogen eingeschätzt, aktualisiert (Update der Recherche) und in GRADE-Evidenzprofilen auf Ebene der relevanten Endpunkte zusammengeführt. Dadurch wurden nachvollziehbare Entscheidungsgrundlagen für den nachfolgenden Schwerpunkt der Leitlinienarbeit, den Meetings und Konsensusprozess, sichergestellt.

Zusätzlich wurden am Ende der Förderperiode für beide Module AILE und GCS jeweils Kurzversionen erstellt: eine Version für Ärztinnen und Ärzte sowie eine Version für Patientinnen und Patienten. Der Schwerpunkt lag dabei auf der verdichtenden Zusammenfassung der Inhalte aus den jeweiligen Langversionen, um die Empfehlungen verkürzt und prägnant darzustellen. Die Version für Patientinnen und Patienten wurde sprachlich patientenorientiert ausgerichtet, was durch eine enge Zusammenarbeit mit Patientenvertretungen sichergestellt wurde. Ergänzend wurden die Inhalte professionell graphisch aufbereitet, um sie visuell ansprechend und leicht verständlich zu machen. Ziel dieser Maßnahmen war die verbesserte Zugänglichkeit und praktische Nutzbarkeit der Leitlinien in der breiten medizinischen Versorgung.

Gefördert durch:
GBA Innovationsausschuss

2 Projektdurchführung

2.1 Projektbeteiligte

In den nachfolgenden Tabellen 2 und 3 sind die jeweiligen Konsortialpartner sowie die Kooperationspartner systematisch aufgeführt.

Tabelle 2: Konsortialpartner

Name Einrichtung	Name Institut	Name Projektleitung	Besonderheiten in der Projektstruktur und Verantwortlichkeiten
DGVS: Federführende Fachgesellschaft	DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Berlin	Frau PD Dr. Petra Lynen Jansen	Federführende Fachgesellschaft, Leitlinienbüro
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	I. Medizinische Klinik und Poliklinik	Prof. Dr. Ansgar W. Lohse Priv.-Doz. Dr. Marcial Sebode Prof. Dr. Christoph Schramm PD Dr. Sebastian Schulz-Jürgensen	Koordination des Leitlinienprojektes LeiSe LebEr /Konsortialführung Leitung Modul AILE Diagnostik und Therapie (AILE) Schwangerschaft und Transition (AILE)
Charité – Universitätsmedizin Berlin	Klinik für Pädiatrie & Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie	Prof. Dr. med. Philip Bufler Priv.-Doz. Dr. med. Christian Hudert Prof. Dr. Frank Tacke	Leitung Modul GCS Transition (GCS und AILE) Diagnostik und Therapie (GCS)
Universitätsklinikum Bonn	Medizinische Klinik und Poliklinik I & Allgemeine Pädiatrie	Prof. Dr. Christian Strassburg Prof. Dr. Rainer Ganschow PD Dr. Leona Dold	Lebertransplantation (AILE und GCS)/ Anpassung der Mittelverwendung Dez 2025/ Steuergruppe

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg	Klinik für Innere Medizin II	Prof. Dr. Jörn Schattenberg Prof. Dr. Frank Lammert PD Dr. Marcin Krawczyk	GCS im Erwachsenenalter/ Teilprojekt des Konsortialpartners Homburg/Saarland wurde nicht verlängert Juli 2024/Steuergruppe

Tabelle 3: Kooperationspartner

Name Einrichtung	**Name Institut**	**Name Projektleitung**	**Besonderheiten in der Projektstruktur und Verantwortlichkeiten**
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)	/	M. Sebode (Hamburg), C. Sarrazin (Wiesbaden)	Steuergruppe
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)	/	P. Bufler (Berlin), D. Grothues (Regensburg), C. Hudert (Berlin), S. Hartleif (Tübingen), B. Hegen (Hamburg), E. Lurz (München), M. Melter (Regensburg), E.-D. Pfister (Hannover), B. Rodeck (Osnabrück), S. Schulz-Jürgensen (Hamburg), E. Sturm (Tübingen)	Steuergruppe
Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V. (GPGE)	/	J. Beime (Hamburg), P. Bufler (Berlin), D. Grothues (Regensburg), S. Hartleif (Tübingen), B. Hegen (Hamburg), C. Hudert (Berlin), M. Jankofsky	Steuergruppe

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

		(Hamburg), N. Junge (Hannover), E. Lurz (München), M. Melter (Regensburg), E.-D. Pfister (Hannover), M. Rezvani (Berlin), S. Schulz-Jürgensen (Hamburg), E. Sturm (Tübingen)	
Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE)	/	C. Mundlos (Berlin)	Steuergruppe, Patientenvertretung für Seltene Erkrankungen
Deutsche Leberhilfe e.V.	/	I. van Thiel (Köln)	Steuergruppe, Patientenvertretung für Lebererkrankungen (adult)
Verein Leberkrankes Kind e.V.	/	B. Kunze-Hullmann (Essen)	Steuergruppe, Patientenvertretung für Lebererkrankungen (pädiatrisch)
Uniklinik RWTH Aachen	Klinik für Gastroenterologie, Stoffwechselerkrankungen und Internistische Intensivmedizin (Med. III)		Beteiligung am Konsensusprozess
Universitätsklinikum Erlangen	Medizinische Klinik 1 und Klinik für Kinder- und Jugendmedizin		Beteiligung am Konsensusprozess
Medizinische Hochschule Hannover	Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie & Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- & Stoffwechselerkrankungen		Beteiligung am Konsensusprozess
Universitätsklinikum Heidelberg	Klinik für Gastroenterologie, Infektionen, Vergiftungen		Beteiligung am Konsensusprozess

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

LMU Klinikum	Medizinische Klinik und Poliklinik II & Kinderchirurgische Klinik und Poliklinik & Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital		Beteiligung am Konsensusprozess
Universitätsklinikum Tübingen	Klinik für Kinder- und Jugendmedizin		Beteiligung am Konsensusprozess

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

2.2 Beschreibung/ Darstellung des Projekts

Das LeiSe LebEr - Projekt ist ein Leitlinienprojekt zur Verbesserung der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit seltenen autoimmunen sowie genetisch-cholestatischen Lebererkrankungen. Ziel ist es, die Diagnosestellung und Therapie in der Regelversorgung durch aktuelle, praxisnahe und kondensierte Leitlinien evidenzbasiert zu verbessern. Ein besonderer Schwerpunkt liegt dabei auf der Transition vom Kindes- in das Erwachsenenalter, da in dieser Phase häufig Versorgungsbrüche und uneinheitliche Behandlungswege auftreten.

Das Projekt ist als „Living Guideline“ konzipiert. Dadurch werden Leitlinien nicht als einmalige Dokumente verstanden, sondern als kontinuierlich fortzuschreibende Entscheidungsgrundlage, die planmäßig über regelmäßige Update-Zyklen an den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse angepasst werden sollen. Im Rahmen der Förderung wurde zum einen die vorhandene S2k-Leitlinie „Autoimmune Lebererkrankungen (AILE)“ der DGVS aktualisiert und auf S3-Niveau angehoben. Zum anderen wurde die Leitlinie „Genetisch-cholestatische Lebererkrankungen (GCS)“ als neue S3-Leitlinie der DGVS erstellt. Die Ergebnisse wurden sowohl in Langversionen als auch durch Kurzversionen für unterschiedliche Zielgruppen verfügbar gemacht. Die Leitlinienentwicklung richtet sich primär an die Versorgungspraxis: Ärztinnen und Ärzte sowie weitere an der Behandlung beteiligte Berufsgruppen und Fachgesellschaften, die Patientinnen und Patienten mit AILE bzw. GCS diagnostisch und therapeutisch versorgen. Durch die besondere inhaltliche Ausrichtung auf die Transition profitieren zusätzlich insbesondere Patientinnen und Patienten in der Übergangsphase zwischen pädiatrischer und erwachsener medizinischer Versorgung sowie deren Behandlerstrukturen. Eine direkt adressierte Zielgruppe sind ferner Patientinnen und Patienten selbst, die über patientenorientierte Kurzversionen gezielt Informationen aus den Leitlinien erhalten sollen.

Das Projekt umfasst mehrere Leistungen, die in dieser Systematik über eine reine „Regelversorgung“ hinausgehen: 1) Upgrade der AILE-Leitlinie von S2k auf S3 inkl. Living-Guideline-Updates. Im Modul AILE wird die bestehende Leitlinie „Autoimmune Lebererkrankungen (AILE)“ aktualisiert, methodisch und inhaltlich auf S3-Niveau angehoben und anschließend im Rahmen der Living-Guideline fortgeschrieben. Dadurch wird die Versorgungspraxis mit einer konsolidierten und aktuell gehaltenen evidenzbasierten Entscheidungsgrundlage unterstützt. Die kontinuierliche Aktualisierung trägt dazu bei, dass Empfehlungen zeitnah in die Versorgung übernommen werden können und gerade in der Transition verlässliche Standards verfügbar sind.

2) Im Modul GCS wird eine neue S3-Leitlinie „Genetisch-cholestatische Lebererkrankungen (GCS)“ erstellt. Dies umfasste die inhaltliche Erarbeitung sowie die konsensorientierte Abstimmung der Empfehlungen im Living-Guideline-Umfeld. Bisher lag für den deutschsprachigen Raum keine Leitlinie zu GCS vor, sodass mit der Leitlinienerstellung auch eine Versorgungslücke geschlossen werden konnte.

3) Ein wesentlicher Mehrwert des Projekts über klassische Leitlinienarbeit hinaus ist die zielgruppenspezifische Verdichtung der Inhalte. Die Kurzversionen erleichtern die Umsetzung der Leitlinien in der täglichen Praxis und unterstützen die Patienteninformation, insbesondere in komplexen Situationen wie der Transition. Die Ergebnisse wurden veröffentlicht und damit in die fachliche Öffentlichkeit und Praxis übertragen. Hierzu gehören: Veröffentlichung im

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

AWMF-Register und auf der Website der DGVS. Für die weitere Zukunft ist vorgesehen, die finalen Leitlinienfassungen sowie die Kurzversionen in englischer Sprache zu übersetzen und anderen EU-Ländern als Grundlage für die Erstellung eigener, nationaler Leitlinie zur Verfügung zu stellen. Die Koordination soll durch Zentren des europäischen Referenznetzwerks für seltene Lebererkrankungen (ERN RARE-LIVER) erfolgen, die auch an der Leitlinienentwicklung beteiligt waren. Durch Verbreitung und Internationalisierung steigt die Wahrscheinlichkeit, dass die evidenzbasierten Standards der Leitlinien auch außerhalb einzelner Zentren systematisch genutzt werden.

Der Projektverlauf zeigt klar strukturierte Prozessphasen (siehe Tabelle 1). Neben wesentlichen Zeitblöcken, welche Konsensus- und Abstimmungsphasen umfassen, fanden regelmäßige projektstrukturierende Treffen („Jour fixes“) der Leitungen der Module AILE und GCS sowie der CGS als auch der federführenden Fachgesellschaft DGVS in monatlichem Rhythmus in digitalem Format statt. Die Leitliniengruppe wurde ca. alle 2 Monate über einen Newsletter über den Projektstand informiert.

2.3 Beschreibung Ablauf des Projekts

Die im Berichtszeitraum durchgeführten Arbeiten konnten weitgehend im Rahmen der ursprünglichen Projektplanung umgesetzt werden. Im Verlauf der Umsetzung waren jedoch Anpassungen und Änderungen erforderlich, um auf neue Entwicklungen und notwendige Rahmenbedingungen reagieren zu können. Insgesamt führten diese Modifikationen nicht zu einer grundlegenden Abweichung der Projektziele, sondern dienten der Sicherstellung der termingerechten und sachgerechten Fortschreibung der geplanten Leitlinienaktivitäten. Die Leitlinien wurden bzw. werden auf der Website der DGVS sowie im AWMF-Register veröffentlicht. Konkret handelt es sich um die S3-Leitlinien „Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – Autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“ sowie „Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – Genetisch-cholestatische Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“ (siehe bitte Kapitel 7). Die vorbestehende S2k-Leitlinie zu den autoimmunen Lebererkrankungen aus dem Jahr 2017 (Version 1) wurde im Rahmen der Projektförderung auf S3-Niveau angehoben. Die S3-Leitlinie wurde in der Version 2 (Upgrade S2k → S3) im Februar 2025 und Version 3 (1. Update) im Oktober 2025 veröffentlicht. Die Leitlinie, Version 4 (2. Update) wurde Mitte des Jahres 2026 zur Freigabe an die AWMF und den Projektträger versendet. Die Leitlinie der GCS wurde im Oktober 2025 (Version 3) als neue S3-Leitlinie der DGVS veröffentlicht. Das 1. Update der Leitlinie (Version 4) wurde Mitte des Jahres 2026 zur Freigabe an die AWMF und den Projektträger versendet. Parallel dazu wurden die Kursversionen veröffentlicht.

Während der Projektumsetzung waren Anpassungen gegenüber dem ursprünglichen Projektplan erforderlich, die aus Verzögerungsgründen und aus Erkenntnissen zur Ressourcenverwendung entstanden sind und im Folgenden aufgeführt werden.

Laufzeitverlängerung (ausgabenneutral): Im Projektverlauf kam es - bedingt durch Verzögerungen aus mehreren Gründen - zu einer Verschiebung von Arbeitsschritten. Um die Fortführung und fristgerechte Fertigstellung sicherzustellen, wurde ein Antrag auf ausgabenneutrale Laufzeitverlängerung bis zum 31.03.2026 gestellt und bewilligt.

Mittelumwidmung und Anpassung der Mittelverwendung: Im Rahmen der Projektfortschreibung wurde das Teilprojekt des Konsortialpartners Homburg/Saarland nicht

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

verlängert. Entsprechend mussten die ursprünglich für dieses Teilprojekt vorgesehenen Mittel umgewidmet werden, um die Gesamtzielerreichung des Verbundprojekts auch während der verlängerten Laufzeit sicherzustellen. Die Umwidmung erfolgte mit Blick auf die im Projekt beantragte und notwendige Laufzeitverlängerung um 12 Monate (vgl. Antrag auf ausgabenneutrale Laufzeitverlängerung). Durch die Verlängerung entstanden zusätzliche personelle Aufwände, insbesondere für die fortlaufende redaktionelle und inhaltliche Umsetzung der Leitlinienmodule. Zudem zeigte sich, dass ursprünglich beim Konsortialpartner Universitätsklinikum Bonn bereitgestellte Mittel (u. a. im Zusammenhang mit der ärztlichen Leitlinienarbeit/Infrastrukturpauschale) nicht benötigt wurden. Da die Erstellung der Kurzversionen einen wesentlichen Bestandteil des Projektkonzepts darstellte, wurden die entsprechenden Mittel umgewidmet, um die erfolgreiche Fertigstellung der Kurzversionen zu ermöglichen.

Anpassung des Personalaufwands / Koordinations- und Verwaltungslogik: Es zeigte sich, dass der im ursprünglichen Antrag angesetzte Personalaufwand beim Konsortialpartner Bonn überschätzt war. Daher wurden Koordination und Verwaltung angepasst und die nicht benötigten Personalmittel innerhalb des Leitlinienprojekts umgewidmet, um die verbleibenden Aufgaben abzudecken.

Änderung der geplanten Kurzversionsthemen, Transition und Schwangerschaft: Ursprünglich war die Erstellung zusätzlicher Kurzversionen zu den Themenbereichen Transition und Schwangerschaft geplant gewesen. Im Projektverlauf wurde jedoch entschieden, keine eigenständigen Kurzversionen hierzu zu erstellen, da dafür zu wenige fundierte Empfehlungen zur Verfügung standen. Stattdessen wurden die relevanten Inhalte in den bestehenden allgemeinen Kurzversionen berücksichtigt.

Personal- und Organisationswechsel im Konsortium: Personelle Änderungen beeinflussten die Projektbetreuung organisatorisch. Im Bereich der Konsortialführung wurde die Betreuung durch eine Mitarbeitende bis zum Beginn von Mutterschutz/Elternzeit fortgeführt und anschließend von einer Nachfolgerin übernommen. Zusätzlich erfolgten Umstellungen in der administrativen Betreuung auf Seiten der DGVS.

Update GCS Leitlinie: Zur Aktualisierung der GCS-Leitlinie war ursprünglich ein eigener Termin für die Konsensuskonferenz vorgesehen. Im Verlauf der Bearbeitung der einschlägigen Meilensteine zeigte sich jedoch, dass der Umfang der notwendigen Überarbeitung der GCS-Leitlinie vergleichsweise gering ausfiel. Vor diesem Hintergrund wurde aus Effizienzgründen die für die zweite Aktualisierung der AILE geplante Konsensuskonferenz mit dem für die Überarbeitung der GCS-Leitlinie vorgesehenen Termin zusammengelegt. Diese Vorgehensweise diente der Ressourcenschonung und trug dazu bei, den Weiterentwicklungs- und Konsolidierungsprozess für beide Leitlinien effizienter zu gestalten.

2.4 Erfahrungen mit der Implementierung/ Maßnahmen

Zur Unterstützung der Implementierung wurden sämtliche im Rahmen des Projekts entstandenen Veröffentlichungen (s. Kapitel 7) gezielt für die Verbreitung der Leitlinieninhalte genutzt.

Alle Leitlinienversionen beider Leitlinienmodule (2.0, 3.0 & 4.0) einschließlich der zugehörigen Leitlinienreporte und Supplements sowie die Kurzversionen wurden auf den Websites der

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

DGVS und der AWMF veröffentlicht. Darüber hinaus erfolgte die Publikation der Dokumente in der Zeitschrift für Gastroenterologie.

Begleitend wurde über die Kommunikationskanäle der DGVS, insbesondere Newsletter, LinkedIn und Info-Mails, auf die Veröffentlichungen aufmerksam gemacht. Zur weiteren Steigerung der Sichtbarkeit wurde zudem eine eigene Projektwebsite eingerichtet.

Ein besonderer Schwerpunkt lag auf der zielgruppenspezifischen Aufbereitung der Inhalte. Für beide Leitlinienmodule – autoimmune und genetisch-cholestatische Lebererkrankungen – wurden Kurzversionen für Ärztinnen und Ärzte sowie laienverständliche Patientenversionen erstellt. Die ärztlichen Kurzfassungen fassen die wesentlichen praxisrelevanten Aspekte zu Diagnostik, Therapie, Monitoring und klinischem Management übersichtlich zusammen und werden durch grafische Darstellungen ergänzt. Die Patientenversionen übertragen die Leitlinieninhalte einschließlich Empfehlungen, Hintergrundinformationen und Algorithmen in verständliche Sprache und unterstützen dadurch das Empowerment der Betroffenen sowie die gemeinsame Entscheidungsfindung.

Zur weiteren Dissemination wurden außerdem zwei Folgen des DGVS-Podcasts „Gastro Geplauder“ veröffentlicht, in denen die neuen Leitlinien vorgestellt und die wichtigsten Empfehlungen diskutiert wurden. Die Podcastfolgen sind über die Website der DGVS sowie bei Spotify, Apple Podcasts und Amazon Music verfügbar.

Zur Förderung der internationalen Verbreitung ist es geplant, die Leitlinie ins Englische zu übersetzen. Insbesondere die englischen Kurzversionen sollen über das European Reference Network ERN RARE-LIVER verbreitet werden und damit die internationale Sichtbarkeit und Nutzung der Leitlinie unterstützen. Die englische Fassung der Leitlinie ist derzeit in Planung und soll nach Fertigstellung ebenfalls auf den Websites der DGVS und der AWMF sowie in der Zeitschrift für Gastroenterologie veröffentlicht werden.

Im Anschluss an die Leitlinienerstellung ist darüber hinaus eine Sekundärverwertung ausgewählter Empfehlungen im Rahmen der Initiative „Klug Entscheiden“ vorgesehen. Die Auswahl und Aufbereitung geeigneter Empfehlungen erfolgt durch die zuständige Kommission „Klug Entscheiden“ der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM).

Die im ursprünglichen Förderantrag genannten Maßnahmen zur Entwicklung von Qualitätsindikatoren sowie zum Abgleich mit dem Nationalen Kompetenzbasierten Lernzielkatalog Medizin (NKLM) und der Arzneimittelliste des IMPP wurden im Rahmen dieses Leitlinienprojekts nicht umgesetzt und sind daher nicht Bestandteil der vorliegenden Veröffentlichungen.

3 Methodik

Die Literaturarbeit dieser Leitlinie erfolgte nach dem AWMF-Regelwerk, Version 2.0, und entspricht der Stufenklassifikation S3.

Im Folgenden wird die Methodik der Leitlinie AILE ausführlich dargestellt. Dabei wird erläutert, auf welcher Grundlage die Inhalte der Leitlinie entwickelt wurden. Ziel ist es, die Vorgehensweise transparent zu machen und nachvollziehbar darzustellen, wie die Empfehlungen der Leitlinie zustande kommen.

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

AILE Upgrade S2k auf S3: Die Literaturarbeit erfolgte im Zeitraum von Januar 2022 bis November 2022. Zunächst wurden die Schlüsselfragen der Leitlinie festgelegt und erstellt. Es wurden insgesamt 29 PICO-Fragen formuliert.

Tabelle 4: Beispielhaftes PICO-Schema zur Formulierung suchtauglicher Fragestellungen

Population	Intervention	Vergleichsgruppe	Outcome
PBC patient	Detection of ANA with few nuclear dots pattern (confirmed by sp100 ELISA)	Detection of AMA	Sensitivity and specificity for the diagnosis of PBC

PICO-Frage zur Detektion von PBC (PICO 1.1). Die detaillierten PICO-Fragen sind im Supplement des Methodenreports der finalen S3-Leitlinie dargestellt.

Auf Basis der zuvor festgelegten PICO-Fragen wurde eine strukturierte Literatursuche durchgeführt:

- Initial systematische Literaturrecherche nach Übersichtsarbeiten (Systematische Reviews und Meta-Analysen) für alle PICO-Fragen gemeinsam
    - Datenbanken: Medline-Datenbank über die PubMed-Suchoberfläche sowie in der Cochrane Library
    - Suchzeitraum: 01.01.2020 bis zum Zeitpunkt der Suche (15.06.2022)
    - Nach Rücksprache mit der Leitliniengruppe wurde der Suchzeitraum nachträglich erweitert: 01.01.2018 bis zum Zeitpunkt der Suche (16.12.2022)
- Recherche nach Einzelstudien nach Aufarbeitung der Übersichtsarbeiten
    - 1. Recherche: Suche ohne Einschränkung nach Studientypen in der Medline-Datenbank über die PubMed-Suchoberfläche. Keine Recherche in der Cochrane Library, da überwiegend Observationsstudien erwartet wurden. Suchzeitraum: 01.01.2012 bis zum Zeitraum der Recherche (15.07.2022 bis 11.08.2022)
    - 2. Recherche gezielt nach RCTs mit erweitertem Suchzeitraum. Suche in der Medline Datenbank über die PubMed Suchoberfläche sowie in der Cochrane Library CENTRAL trials database. Suchzeitraum: 01.01.1970 bis zum Zeitpunkt der Recherche (15.12.2022)
- Die Suchbegriffe und Trefferzahlen für die durchgeführten Recherchen sind dem Supplement des Methodenreports der Leitlinie zu entnehmen
- Zusätzliche expertenbeigesteuerte Literatur möglich: Voraussetzung: Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien. Insgesamt 13 Artikel eingereicht
- Die Literaturarbeit wurde über das Leitlinienportal der CGS Clinical Guideline Services GmbH durchgeführt
- Die in den Suchen identifizierten Literaturstellen wurden nach dem Deduplizieren als Literatursammlungen für jede PICO-Frage im Leitlinienportal (https://www.guideline-service.de) hinterlegt

Für die Auswahl wurden folgende Ein- und Ausschlussgründe herangezogen:

- Population entspricht nicht der PICO
- Intervention entspricht nicht der PICO

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

- Vergleichsgruppe entspricht nicht der PICO
- Outcomes nicht relevant
- Nicht die gesuchte Fragestellung
- Doppelpublikation oder aktuellere Publikation verfügbar
- Falsche Publikationssprache
- Falscher Publikationszeitraum
- Volltext nicht bestellbar
- Falscher Publikationstyp (Case Reports, narrative Reviews, Konferenzabstracts, Leitlinien)

Anschließend wurde ein Screening der Literatur durchgeführt:

- Auswahl der Evidenz erfolgte durch ein mehrstufiges Screening im Leitlinienportal
- Titel-Abstract-Screening anhand der PICO-Vorgaben und der Ein- und Ausschlussgründe durch geschulten Mitarbeiter der CGS
- Maybe-Screening: Unklare Treffer wurden durch Fachexperten der jeweiligen Arbeitsgruppen geprüft
- Volltext-Screening: Prüfung der Volltexte auf die genannten Ein- und Ausschlussgründe
- Prüfung der finalen Auswahl durch Leitliniengruppe auf klinische Relevanz
- Dokumentation des Screeningprozesses in PRISMA-Flussdiagrammen im Supplement des Methodenreports der Leitlinie

Bewertung des Verzerrungsrisikos der Übersichtsarbeiten und Einzelstudien:

- Methodische Bewertung systematischer Reviews und Meta-Analysen vor GRADE-Bewertung
    - mittels AMSTAR 2
    - Projektbezogene Anpassung: Items 2 und 7 nach Absprache mit Koordination als nicht kritisch gewertet
    - Dokumentation der AMSTAR 2 Ergebnisse in Evidenztabellen
- Risk-of-Bias-Bewertung der RCTs vor GRADE-Bewertung
    - Cochrane Risk-of-Bias-Tool 1 (ROB1)
    - Bewertung je Domäne: geringes, unklares oder hohes Bias-Risiko
    - Gesamtbewertung: unklares Bias-Risiko: ≥3 Domänen unklar; hohes Bias-Risiko: bei ≥2 Domänen hoch
    - Dokumentation der Risk-of-Bias-Bewertung in Evidenztabellen
- Risk-of-Bias-Bewertung der Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien vor GRADE Bewertung
    - Bewertung mit der Newcastle-Ottawa-Scale (NOS)
    - Hohes Risiko bei 0 oder 1 Sternen in Selection Domain, 0 Sternen in Comparability Domain oder 0 oder 1 Sternen in Outcome/Exposure Domain
    - Dokumentation der Risk-of-Bias-Bewertung in Evidenztabellen
- Risk-of-Bias-Bewertung der Diagnostic-Accuracy-Studien vor GRADE-Bewertung
    - Bewertung mit dem QUADAS-2-Tool
    - Vier Domänen ohne abschließende Gesamtbewertung
    - Dokumentation der Bias-Risiken in den Evidenztabellen
- Qualitätsbewertung der Fallserien vor GRADE Bewertung
    - Bewertung mit der Joanna Briggs Institute (JBI)-Checkliste für Case Series

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

  - Keine abschließende Gesamtbewertung
  - Identifizierte Bias-Risiken wurden in Evidenztabellen dokumentiert

GRADE-Bewertung und Erstellung der Summary-of-Findings-Tabellen:

- GRADE-Bewertung im Anschluss an AMSTAR 2 bzw. Risk-of-Bias-Bewertung der Einzelstudien
- Hierarchische Evidenzauswahl:
  - 1. Systematische Reviews/Meta-Analysen
  - 2. Ergänzend relevante RCTs
  - 3. Bei unzureichender Evidenz ggf. Observationsstudien nach Rücksprache mit AG-Leitung
- Bewertung der Evidenz pro Ergebnisparameter (Outcome) über alle relevanten Studien hinweg
- Ausgangsqualität:
  - RCTs und diagnostische Studien: Hoch
  - Beobachtungsstudien: Niedrig
- Mögliche Herabstufung aufgrund von fünf GRADE-Domänen:
  - Risk of Bias
  - Inkonsistenz
  - Indirektheit
  - Mangelnde Präzision
  - Publikationsbias
- Kriterien für Herabstufung sind im Methodenreport der Leitlinie ausführlich dargestellt
- Dokumentation der fünf GRADE-Domänen und Begründungen für Herabstufungen in den Summary-of-Findings-Tabellen
- Mögliche Heraufstufung der Evidenz bei Observationsstudien, falls zuvor keine Abwertung erfolgt ist:
  - Große, konsistente Effekte
  - Dosis-Wirkungs-Beziehung
  - Confounder, die den Effekt wahrscheinlich reduzieren
- Gesamtqualität der Evidenz pro Outcome: HIGH, MODERATE, LOW und VERY LOW
- GRADE Summary-of-Findings Tabellen sind dem Supplement des Methodenreports der Leitlinie zu entnehmen

Erstellung von Evidenztabellen:

- Zusätzlich zu GRADE Summary-of-Findings-Tabellen Erstellung von Evidenztabellen für alle eingeschlossenen Übersichtsarbeiten und Einzelstudien
- Extrahierte Inhalte: Detaillierte Informationen zu Population, Intervention/Exposure, Endpunkten, Ergebnissen mit Zahlenwerten und Schlussfolgerungen
- Methodische Bewertung integriert: Ergebnis der AMSTAR 2-Bewertungen der Übersichtsarbeiten sowie der Qualitätsbewertung der Einzelstudien nach ROB1, NOS, QUADAS-2, JBI
- Evidenztabellen sind in dem Supplement des Methodenreports der Leitlinie hinterlegt

AILE 1. Aktualisierung: Die Literaturarbeit der 1. Aktualisierung der Leitlinie AILE erfolgte von November 2023 bis Oktober 2024.

Festlegung und Erstellung der Schlüsselfragen: Im ersten Update wurden 27 bestehende PICO-Fragen aktualisiert und vier neue PICO-Fragen formuliert. Zwei PICO-Fragen wurden nicht aktualisiert, da in der Abfrage des Aktualisierungsbedarfs durch die Leitliniengruppe keine

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

neue Evidenz erwartet wurde. Die neuen PICO-Fragen sind im Supplement des Methodenreports der Leitlinie dargestellt.

Literatursuche:

- Die Aktualisierungs- und De-novo-Recherchen erfolgten analog zum Upgrade von S2k auf S3 in MEDLINE (via Pubmed) und der Cochrane Library
- Suchzeitraum Aktualisierungsrecherchen: Zeitpunkt der vorherigen Suche bis zum Zeitpunkt der Aktualisierungsrecherche (21. bis 24. Mai 2024)
- Suchzeitraum De-novo-Recherchen: 2011 bis Zeitpunkt der Suche (21. bis 24. Mai)
- Zusätzlich konnte expertenbeigesteuerte Literatur eingereicht werden. Voraussetzung: Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien. Insgesamt zwei Artikel eingereicht und bewertet
- Detaillierte Darstellungen der Recherchen inkl. exakter Publikationszeiträume, Suchbegriffe und Trefferzahlen sind im Supplement des Methodenreports zur jeweiligen PICO-Frage dargestellt

Ein- und Ausschlussgründe: Analog zu AILE Upgrade S2k auf S3.

Screening der Literatur: Analog zu AILE Upgrade S2k auf S3.

Bewertung des Verzerrungsrisikos der Übersichtsarbeiten und Einzelstudien: Analog zu AILE Upgrade S2k auf S3.

GRADE-Bewertung und Erstellung der Summary-of-findings-Tabellen: Analog zu AILE Upgrade S2k auf S3. Bei neuer Evidenz zu einem Endpunkt wurde die bestehende GRADE-Bewertung aktualisiert und entsprechend angepasst. Neu hinzugefügte Evidenz wurde blau hervorgehoben.

Erstellung von Evidenztabellen: Analog zu AILE Upgrade S2k auf S3.

AILE 2. Aktualisierung: Die Literaturarbeit der 2. Aktualisierung der Leitlinie AILE erfolgte von Mai 2025 bis September 2025.

Festlegung und Erstellung der Schlüsselfragen: Zu Beginn der 2. Aktualisierung wurde der Aktualisierungsbedarf der bestehenden PICO-Fragen geprüft. Für drei PICO-Fragen (1.4, 2.5 und 2.7) wurde neue relevante Literatur erwartet; für die übrigen bestand kein Aktualisierungsbedarf. Zusätzlich wurden zwei neue PICO-Fragen formuliert. Diese sind im Supplement des Methodenreports der Leitlinie beigefügt.

Literatursuche:

- Die Aktualisierungs- und De-novo-Recherchen erfolgten analog zum Upgrade S2k auf S3 in MEDLINE (via Pubmed) und der Cochrane Library.
- Suchzeitraum Aktualisierungsrecherchen: Zeitpunkt der vorherigen Suche bis zum Zeitpunkt der Aktualisierungsrecherche (19. Juni 2025 bis 07. Juli 2025)
- Suchzeitraum De-novo-Recherchen: 1990 bzw. 2010 bis Zeitpunkt der Suche (19. Juni 2025 bis 07. Juli 2025)
- Zusätzlich konnte expertenbeigesteuerte Literatur eingereicht werden. Voraussetzung: Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien. Insgesamt wurde ein Artikel eingereicht und bewertet

Ein- und Ausschlussgründe: Analog zu AILE Upgrade S2k auf S3.

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

Screening der Literatur: Analog zu AILE Upgrade S2k auf S3.

Bewertung des Verzerrungsrisikos der Übersichtsarbeiten und Einzelstudien: Analog zu AILE Upgrade S2k auf S3.

GRADE-Bewertung und Erstellung der Summary-of-findings-Tabellen: Analog zu AILE Upgrade S2k auf S3. Bei neuer Evidenz zu einem Endpunkt wurde die bestehende GRADE-Bewertung aktualisiert und entsprechend angepasst. Neu hinzugefügte Evidenz wurde blau hervorgehoben.

Erstellung von Evidenztabellen: Analog zu AILE Upgrade S2k auf S3.

Im Folgenden wird die Methodik der Leitlinie GCS zusammenhängend und detailliert beschrieben.

GCS-Ersterstellung: Die Literaturarbeit erfolgte im Zeitraum von März 2023 bis Oktober 2023.

Festlegung und Erstellung der Schlüsselfragen: Es wurden insgesamt 19 PICO-Fragen formuliert und recherchiert. Die PICO-Fragen sind dem Supplement des Methodenreports zu entnehmen.

Literatursuche:

- Initial systematische Literaturrecherche nach Übersichtsarbeiten (Systematische Reviews und Meta-Analysen) für alle PICO-Fragen gemeinsam
    - Datenbanken: Medline-Datenbank über die PubMed-Suchoberfläche sowie in der Cochrane Library
    - Suchzeitraum: Inzeption der Daten bis zum Zeitpunkt der Suche (22.03.2023)
- Recherche nach Einzelstudien nach Aufarbeitung der Übersichtsarbeiten
    - Suche ohne Einschränkung nach Studientypen in der Medline-Datenbank über die PubMed-Suchoberfläche. Zusätzlich Recherche in der Cochrane CENTRAL trials database. Suchzeitraum: Inzeption der Datenbanken bis zum Zeitpunkt der Suche (22.03.2023)
- Die Suchbegriffe und Trefferzahlen für die durchgeführten Recherchen sind dem Supplement des Methodenreports der Leitlinie zu entnehmen
- Zusätzlich expertenbeigesteuerte Literatur möglich: Voraussetzung: Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien. Insgesamt 23 Artikel eingereicht und bewertet.
- Die Literaturarbeit wurde über das Leitlinienportal der CGS Clinical Guideline Services GmbH durchgeführt
- Die in den Suchen identifizierten Literaturstellen wurden nach dem Deduplizieren als Literatursammlungen für jede PICO-Frage im Leitlinienportal (https://www.guideline-service.de) hinterlegt.

Ein- und Ausschlussgründe: Folgende generelle Ausschlussgründe wurden zur Auswahl herangezogen:

- Population entspricht nicht der PICO
- Intervention entspricht nicht der PICO
- Vergleichsgruppe entspricht nicht der PICO
- Outcomes nicht relevant
- Nicht die gesuchte Fragestellung
- Doppelpublikation oder aktuellere Publikation verfügbar

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

- Falsche Publikationssprache
- Falscher Publikationszeitraum
- Volltext nicht bestellbar
- Falscher Publikationstyp (Case Reports, narrative Reviews, Konferenzabstracts, Leitlinien, etc.)

Screening der Literatur:

- Auswahl der Evidenz erfolgte durch ein mehrstufiges Screening im Leitlinienportal
- Titel-Abstract-Screening anhand der PICO-Vorgaben und der Ein- und Ausschlussgründe durch geschulten Mitarbeiter der CGS
- Maybe-Screening: Unklare Treffer wurden durch Fachexperten der jeweiligen Arbeitsgruppen geprüft
- Volltext-Screening: Prüfung der Volltexte auf die genannten Ein- und Ausschlussgründe
- Prüfung der finalen Auswahl durch Leitliniengruppe auf klinische Relevanz
- Dokumentation des Screeningprozesses in PRISMA-Flussdiagrammen im Supplement des Methodenreports der Leitlinie

Bewertung des Verzerrungsrisikos der Übersichtsarbeiten und Einzelstudien:

- Methodische Bewertung systematischer Reviews und Meta-Analysen vor GRADE-Bewertung
  - mittels AMSTAR 2
  - projektbezogene Anpassung: Items 2 und 7 nach Absprache mit Koordination als nicht kritisch gewertet
  - Dokumentation der AMSTAR 2-Ergebnisse in Evidenztabellen
- Risk-of-Bias Bewertung der RCTs vor GRADE Bewertung
  - Cochrane Risk-of-Bias Tool 1
  - Bewertung je Domäne: geringes, unklares oder hohes Bias-Risiko
  - Gesamtbewertung: unklares Bias-Risiko: ≥ 3 Domänen unklar; hohes Bias-Risiko: ≥ 2 Domänen hoch
  - Dokumentation der Risk-of-Bias-Bewertung in Evidenztabellen
- Risk-of-Bias Bewertung der Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien vor GRADE-Bewertung
  - Bewertung mit der Newcastle-Ottawa-Scale (NOS)
  - Hohes Risiko bei 0 oder 1 Sternen in Selection Domain, 0 Sternen in Comparability Domain oder 0 oder 1 Sternen in Outcome/Exposure Domain
  - Dokumentation der Risk-of-Bias-Bewertung in Evidenztabellen
- Risk-of-Bias-Bewertung der Diagnostic-Accuracy-Studien vor GRADE-Bewertung
  - Bewertung mit dem QUADAS-2-Tool
  - Vier Domänen ohne abschließende Gesamtbewertung
  - Dokumentation der Bias-Risiken in den Evidenztabellen
- Qualitätsbewertung der Fallserien vor GRADE-Bewertung
  - Bewertung mit JBI-Checkliste für Case Series
  - Keine abschließende Gesamtbewertung
  - Identifizierte Bias-Risiken wurden in Evidenztabellen dokumentiert

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

GRADE Bewertung:

- GRADE-Bewertung in Anschluss an AMSTAR 2 bzw. Risk-of-Bias-Bewertung der Einzelstudien
- Hierarchische Evidenzauswahl:
  - 1. Systematische Reviews/Meta-Analysen
  - 2. Ergänzend relevante RCTs
  - 3. Bei unzureichender Evidenz ggf. Observationsstudien nach Rücksprache mit AG-Leitung
- Bewertung der Evidenz pro Ergebnisparameter (Outcome) über alle relevanten Studien hinweg
- Ausgangsqualität:
  - RCTs und diagnostische Studien: Hoch
  - Beobachtungsstudien: Niedrig
- Mögliche Herabstufung aufgrund von fünf GRADE-Domänen:
  - Risk of Bias
  - Inkonsistenz
  - Indirektheit
  - Mangelnde Präzision
  - Publikationsbias
- Kriterien für Herabstufung sind im Methodenreport der Leitlinie ausführlich dargestellt
- Dokumentation der fünf GRADE-Domänen und Begründungen für Herabstufungen in den Summary-of-Findings-Tabellen
- Mögliche Heraufstufung der Evidenz bei Observationsstudien, falls zuvor keine Abwertung erfolgt ist:
  - Große, konsistente Effekte
  - Dosis-Wirkungs-Beziehung
  - Confounder, die den Effekt wahrscheinlich reduzieren
- Gesamtqualität der Evidenz pro Outcome: HIGH, MODERATE, LOW und VERY LOW
- GRADE Summary-of-Findings-Tabellen sind dem Supplement des Methodenreports der Leitlinie zu entnehmen

Erstellung von Evidenztabellen:

- Zusätzlich zu GRADE Summary-of-Findings-Tabellen Erstellung von Evidenztabellen für alle eingeschlossenen Übersichtsarbeiten und Einzelstudien
- Extrahierte Inhalte: Detaillierte Informationen zu Population, Intervention/Exposure, Endpunkten, Ergebnissen mit Zahlenwerten und Schlussfolgerungen
- Methodische Bewertung integriert: Ergebnis der AMSTAR 2-Bewertungen der Übersichtsarbeiten sowie der Qualitätsbewertung der Einzelstudien nach ROB1, NOS, QUADAS-2, JBI
- Evidenztabellen sind in dem Supplement des Methodenreports der Leitlinie hinterlegt

Update GCS: Die Literaturarbeit der 1. Aktualisierung der Leitlinie GCS erfolgte von Januar 2025 bis April 2025.

Festlegung und Erstellung der Schlüsselfragen: Es erfolgte eine Aktualisierung für alle 19 PICO-Fragen der initialen Version der Leitlinie. Es wurden im Rahmen der 1. Aktualisierung keine neuen PICO-Fragen generiert. Alle PICO-Fragen sind dem Supplement des Methodenreports der Leitlinie zu entnehmen.

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

Literatursuche:

- Die Aktualisierungsrecherchen erfolgten analog zur Ersterstellung ohne Einschränkung nach Studientypen in MEDLINE (via Pubmed) und Cochrane CENTRAL trials database
- Suchzeitraum Aktualisierungsrecherchen: Zeitpunkt der vorherigen Suche bis zum Zeitpunkt der Aktualisierungsrecherche (16. Januar bis 20. Januar 2025)
- Zusätzlich konnte expertenbeigesteuerte Literatur eingereicht werden. Voraussetzung: Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien. Es wurden keine Artikel eingereicht.

Ein- und Ausschlussgründe: Analog zu GCS-Ersterstellung.

Screening der Literatur: Analog zu GCS-Ersterstellung.

Bewertung des Verzerrungsrisikos der Übersichtsarbeiten und Einzelstudien: Analog zu GCS-Ersterstellung.

GRADE-Bewertung und Erstellung der Summary-of-findings-Tabellen: Analog zu GCS-Ersterstellug. Bei neuer Evidenz zu einem Endpunkt wurde die bestehende GRADE-Bewertung aktualisiert und entsprechend angepasst. Neu hinzugefügte Evidenz wurde blau hervorgehoben.

Erstellung von Evidenztabellen: Analog zu GCS Ersterstellung.

4 Projektergebnisse

Nachfolgend finden Sie eine kurze Zusammenfassung der AILE-Leitlinie (Konsultationsfassung, Stand des 2. Updates von 03/2026). Die zugrunde liegenden Informationen können Sie zusätzlich über die DGVS-Seite abrufen (Konsultationsfassung_Leitlinie_LL-AILE-2.-Update_05.03.26.pdf).

Autoimmune Lebererkrankungen sind zwar entsprechend der EU-Definition mit einer Prävalenz von < 50 / 100.000 Einwohnern Seltene Erkrankungen, aber unter den seltenen Lebererkrankungen wiederum die häufigsten. Somit besteht ein hoher Bedarf einer standardisierten Diagnostik und effektiven Therapie dieser Erkrankungen. Diesem Anspruch versucht diese Leitlinie in Form von klaren klinischen Handlungsempfehlungen für eine breite medizinische Versorgung gerecht zu werden. Alle autoimmunen Lebererkrankungen sind chronische Erkrankungen. Während die primär biliäre Cholangitis (PBC) sich praktisch ausschließlich im Erwachsenenalter manifestiert, tritt die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) und die autoimmune Hepatitis (AIH) manchmal auch schon im frühen Kindes- und Jugendalter auf. Deshalb legt diese Leitlinie auch einen besonderen Fokus auf die Verzahnung von pädiatrischer und adulter Hepatologie und die Phase der Transition. Ein weiterer Anspruch bei der Leitlinienerstellung lag darin, erstmalig für seltene Lebererkrankungen das S3-Niveau einer Leitlinie zu erreichen. Da kürzlich zunehmend randomisiert-kontrollierte Studien und Metaanalysen zu autoimmunen Lebererkrankungen publiziert worden sind, konnte dieser Anspruch, trotz der Seltenheit der Erkrankungen, zumindest teilweise erreicht werden.

Die Diagnostik autoimmuner Lebererkrankungen ist eine Herausforderung. Dies liegt unter anderem an mangelnder Standardisierung diagnostischer Tests, beispielsweise für die Autoimmunserologie bedingt durch unterschiedliche Testsysteme auf dem Markt mit

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

unterschiedlichen Grenzwerten, oder bedingt durch subjektive Fehlinterpretationen wie bei der Befundung von Gallenwegsveränderungen in der MRCP (Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie). Hinzukommend liegt für die Mehrzahl der AIH Patienten kein einzelner spezifischer diagnostischer Test vor, sodass die Diagnose auf der klinischen Beurteilung, ergänzt durch Scores mit u.a. Ausschluss von Differentialdiagnosen beruht. Fehldiagnosen sind wahrscheinlich in Bezug auf autoimmune Lebererkrankungen häufiger als angenommen. Dennoch sind diverse der aufgeführten Schwachstellen der Diagnostik in jüngeren Studien adressiert worden, die in dieser Leitlinie hervorgehoben werden.

Die AIH ist unter den autoimmunen Lebererkrankungen sicherlich die wandlungsfähigste Erkrankung. Sie besitzt ein breites Manifestationsspektrum, von milden, asymptomatischen Leberwerterhöhungen bis hin zum akuten Leberversagen. Auch die klinischen Verläufe unter Therapie, von schneller Remissionsinduktion mit nachfolgender steroidfreier immunsuppressiver Monotherapie bis hin zum Versagen einer Drittlinientherapie mit der Notwendigkeit einer Lebertransplantation, könnten kaum unterschiedlicher sein. Hierin besteht auch die besondere klinische Herausforderung bei der AIH: die unterschiedlichen Situationen zu erfassen und individualisiert angemessen zu therapieren. Aus Patientensicht hat sicherlich eine steroidfreie Therapie die höchste Priorität, die aktuell, bis zur Etablierung moderner selektiver Therapieansätze, nur durch eine Optimierung der Standardtherapie erreicht werden kann. Die Standardtherapie war nämlich in der Vergangenheit häufiger als von Experten allgemein angenommen von Nebenwirkungen und Nicht-Erreichen einer Remission geprägt.

Die Diagnose einer PBC hingegen kann in der Regel vergleichsweise einfach durch den Nachweis spezifischer Autoantikörper, vorrangig AMA (antimitochondriale Antikörper), in Verbindung mit einer Erhöhung der laborchemischen Cholestasemarker nach Ausschluss eines mechanischen Galleabflusshindernisses diagnostiziert werden. Wichtig ist, nicht nur bei Frauen im mittleren bis höheren Alter an die PBC zu denken, sondern auch bei jüngeren Patientinnen im Alter von 30 bis 40 Jahren, und insbesondere auch bei Männern. Junges Alter und männliches Geschlecht gelten als Risikofaktoren für einen progressiven Verlauf der PBC, wobei sich bei Männern sehr wahrscheinlich auch die häufig verzögerte Diagnostik auf die Prognose auswirkt. Der Standard der Therapie ist weiterhin Ursodeoxycholsäure (UDCA). Welche Rolle Zweitlinientherapien für Patienten mit unzureichendem laborchemischem Ansprechen auf UDCA spielen, ist nach der kürzlichen Neuzulassung von Elafibranor und Seladelpar und in Anbetracht der Option einer off-label Therapie mit Bezafibrat noch nicht geklärt.

Zur Abklärung einer unklaren cholestatischen Lebererkrankung gehört die Cholangiographie, meist als MRCP. Sie ist auch Standardverfahren zur Diagnosestellung einer PSC. Dies gilt insbesondere für Patienten mit einer Colitis. Die PSC stellt unter den autoimmunen Lebererkrankungen die Erkrankung dar, die bei einem Teil der Patienten einen sehr ernsten Verlauf annehmen kann, sei es in Form eines Cholangiokarzinoms, oder sei es mit progressiven Gallengangsveränderungen und fortschreitender Leberzirrhose, die eine Lebertransplantation notwendig machen. Es steht aktuell (Stand Anfang 2026) keine gesichert prognoseverbessernde medikamentöse Therapie zur Verfügung. Deswegen sollen PSC-Patienten rechtzeitig in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden. Die gefürchteten mit der PSC assoziierten Malignome des biliären Systems und des Kolons machen entsprechende Screening- und Vorsorgeuntersuchungen notwendig.

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

Besondere klinische Situationen für Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen stellen das Eintreten einer Schwangerschaft und das Szenario einer Lebertransplantation dar. Das Vorliegen einer autoimmunen Lebererkrankungen soll per se nicht dazu führen, von einer Schwangerschaft abzuraten. Bei der AIH muss bei nicht abgeschlossener Familienplanung die immunsuppressive Therapie entsprechend geplant werden und teratogene Medikamente dürfen bei Kinderwunsch nicht gegeben werden. Die meisten Erfahrungen liegen bei der AIH und Schwangerschaft für Azathioprin vor, das während der gesamten Schwangerschaft wie auch während des Stillens genommen werden kann. Für das Szenario einer Lebertransplantation bei autoimmunen Lebererkrankungen sollten folgende Besonderheiten bedacht werden. Zum einen können krankheitsspezifische Indikationen für eine Lebertransplantation vorliegen, wie beispielsweise Pruritus oder rezidivierende Cholangitiden, zum anderen kommt es in einem relevanten Anteil der Patienten nach Lebertransplantation zu einer Rekurrenz der Grunderkrankung.

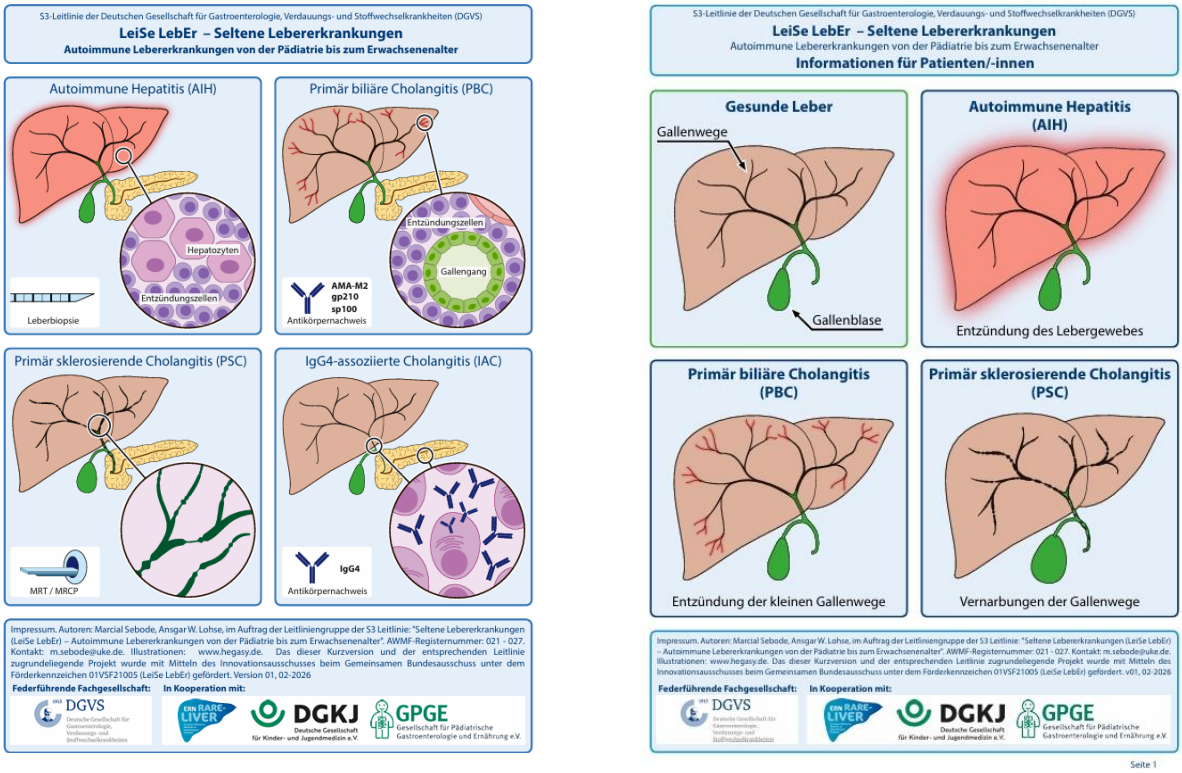


Abbildung 1: Ausschnitt der AILE Kurzversionen.

AILE Kurzversionen für Ärzte und Ärztinnen (links) und für Patienten und Patientinnen (rechts).

Nachfolgend ist die Zusammenfassung der GCS-Leitlinie (Konsultationsfassung vom 1.Update von 03/2026) aufgeführt (Konsultationsfassung_LL-GCS_1.-Update_11.03.26.pdf):

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

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

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

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

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

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

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

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

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

inadäquaten Therapie der potenziell massiven unkonjugierten Hyperbilirubinämie ein hohes Risiko für einen Kernikterus.

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

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

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

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

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

Übergeordnete Therapiekonzepte von genetisch-cholestatischen Lebererkrankungen umfassen die Ernährungstherapie (erhöhter Kalorienbedarf, Anreicherung mit mittelkettigen Triglyceriden, MCT), die Supplementation von fettlöslichen Vitaminen sowie die medikamentöse und chirurgische Intervention (z.B. zur Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs). Wichtige Therapieziele sind das Erreichen eines adäquaten Ernährungsstatus und das Sicherstellen eines guten Gedeihens, der Ausgleich eines resorptionsbedingten Mangels an Makro- und Mikronährstoffen sowie die Kontrolle des cholestatischen Pruritus und letztlich die Verlängerung des Überlebens mit der eigenen Leber durch die Reduktion eines chronisch-

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

toxischen Leberparenchymschadens. Die medikamentöse Hemmung der Gallensäurewiederaufnahme durch die spezifische Blockade ilealer Transporter (IBAT-Inhibitor, IBATi) stellt eine neue Medikamentenklasse dar, welche seit kurzem zur Verfügung steht und eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit in der Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit PFIC und ALGS aufweist. Inwieweit die IBATi Therapie auch das Überleben mit der eigenen Leber verlängern kann, ist Gegenstand laufender Studien.

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

Anmerkungen zur Aktualisierung der Leitlinie: In dieser ersten Aktualisierung der Leitlinie wurden neue Studien berücksichtigt, welche die Evidenz für die Wirksamkeit der IBAT-Inhibitoren zur Behandlung des cholestatischen Pruritus weiter stärken. Am Inhalt oder den Empfehlungsstärken der bestehenden Empfehlungen hat sich im Vergleich zur Erstveröffentlichung keine Änderung ergeben.

Es stehen jeweils eine Kurzversion dieser Leitlinie für medizinisches Fachpersonal sowie für Patient*innen zur Verfügung.

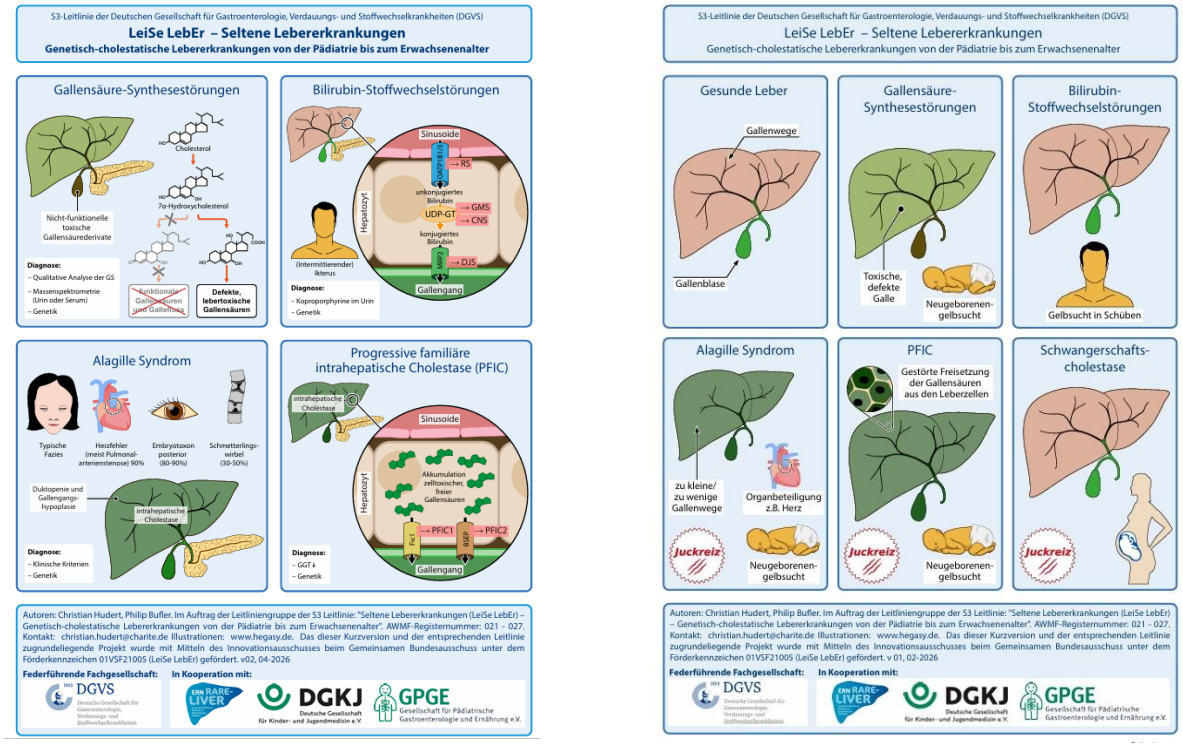


Abbildung 2: Ausschnitt der GCS Kurzversionen

GCS Kurzversionen für Ärzte und Ärztinnen (links) und für Patienten und Patientinnen (rechts).

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

5 Diskussion der Projektergebnisse

Grundsätzlich werden die Ergebnisse der Projektförderung als erfolgreich eingeschätzt. Mit dem Modul AILE konnte eine bestehende S2k-Leitlinie auf S3-Niveau angehoben werden, und im Modul GCS wurde erstmals eine vollständig neue S3-Leitlinie erstellt. Beide Leitlinien sind sehr umfangreich: Die Leitlinie zu den autoimmunen Lebererkrankungen umfasst vier Krankheitsbilder, während in der Leitlinie zu den Genetisch-cholestatische Lebererkrankungen sechs übergeordnete Gruppen von genetisch-cholestatischen Krankheitsbildern behandelt werden. Darüber hinaus werden besondere klinische Situationen, wie die Therapie in der Schwangerschaft sowie spezifische Aspekte der Lebertransplantation, ausführlich berücksichtigt. Zudem wurden mehrere diagnostische und therapeutische Algorithmen entwickelt.

Besonders hervorzuheben ist, dass es sich hierbei um die ersten S3-Leitlinien für Seltene Erkrankungen in diesem Themengebiet handelt. Dies hat Auswirkungen auf die Leitlinienlandschaft in Deutschland insgesamt, da gezeigt werden konnte, dass auch für Seltene Erkrankungen eine ausreichende Evidenz vorliegen kann, um den Anforderungen einer S3-Leitlinie gerecht zu werden. Mit der Erstellung graphisch professionell aufbereiteter Kurzversionen wurde zudem der Anspruch des Leitlinienprojekts umgesetzt, die Implementierung der Leitlinien in die breite medizinische Versorgung zu fördern. Darüber hinaus ist die Erstellung patientenorientierter Kurzversionen als wichtiger Beitrag zum Empowerment von Patientinnen und Patienten zu bewerten. Durch die Vorstellung und Diskussion der Leitlinien in zwei Podcast-Folgen der DGVS konnte außerdem eine breite medizinische Fachöffentlichkeit auf die Leitlinien aufmerksam gemacht werden.

Kritisch zu bewerten sind die zeitlichen Verzögerungen bei der Erstellung der Leitlinien im Rahmen der Projektförderung. Diese waren in erster Linie darauf zurückzuführen, dass es sich um die erstmalige Entwicklung von S3-Leitlinien für Seltene Erkrankungen handelte und entsprechend nur begrenzte Vorerfahrungen vorlagen. So zeigte sich beispielsweise, dass die relevante Literatur zu Seltenen Erkrankungen über mehrere Jahrzehnte verstreut veröffentlicht wurde, wohingegen bei häufigeren Erkrankungen – etwa in der Onkologie – für die systematische Literaturrecherche häufig ein Zeitraum der letzten fünf Jahre ausreichend ist. Der Umfang der Literaturrecherche wurde daher im Förderantrag unterschätzt.

Darüber hinaus wurden in beiden Leitlinien mehrere Erkrankungen gemeinsam behandelt. Der hierdurch entstehende Umfang der erforderlichen Empfehlungen sowie der damit verbundene Arbeitsaufwand wurden zu Beginn des Projekts ebenfalls unterschätzt. Eine weitere ungeplante Verzögerung ergab sich durch die Marktrücknahme eines für die Zweitlinientherapie der primär biliären Cholangitis zugelassenen Arzneimittels. Dieses Ereignis musste kurzfristig in der Leitlinie berücksichtigt und in den Empfehlungen entsprechend eingearbeitet werden.

6 Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung

Die Leitlinie richtet sich an folgende an der Diagnostik und Therapie beteiligte Berufsgruppen: (Kinder-)Chirurgen, Gastroenterologen, Gynäkologen, Humangenetiker, Internisten, Kinder- und Jugendmediziner, Pathologen, Radiologen, Labormediziner und Transplantationsmediziner sowie an Patientenvertreter, Betroffene und Angehörige und dient

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

zur Information für Endoskopiker, Rheumatologen und Leistungserbringer (Krankenkassen, Rentenversicherungsträger) sowie für Krankenpflegekräfte und Mitarbeitende, die in anderen Bereichen des Gesundheitswesens in der Betreuung von Patienten mit genetisch-cholestatischen Lebererkrankungen und autoimmunen Lebererkrankungen tätig sind.

Die erstellten Leitlinien dienen als Grundlage für weitere zukünftige Aktualisierungen, die von der Fachgesellschaft DGVS koordiniert werden.

Weiterhin ist geplant, die Leitlinien ins Englische zu übersetzen, damit Sie als Grundlage für weitere nationale Leitlinien innerhalb des Europäischen Netzwerkes für seltene Lebererkrankungen (ERN RARE-LIVER) dienen können.

Das Konzept der graphisch prägnanten Kurzversionen wurde von der Fachgesellschaft DGVS übernommen und wird wahrscheinlich auf weitere zukünftige Leilinien angewendet werden.

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

7 Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen

In der folgenden Tabelle sind alle entstandenen sowie geplanten Veröffentlichungen aus dem Projekt aufgeführt.

Tabelle 5: Veröffentlichungen zum Projekt

Veröffentlichung	Art	Stand	Link
S3-Leitlinie „Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – Autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“, Version 2.0	Leitlinie	bereits eingereicht, veröffentlicht 02/2025	https://www.dgvs.de/leitlinien/leber-galle-pankreas/seltene-lebererkrankungen-leise-leber/?archiv=true
Report zur S3-Leitlinie „Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – Autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“, Version 2.0	Leitlinienreport	bereits eingereicht, veröffentlicht 02/2025	https://www.dgvs.de/leitlinien/leber-galle-pankreas/seltene-lebererkrankungen-leise-leber/?archiv=true
Supplement zur S3-Leitlinie „Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – Autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“, Version 2.0	Supplement	bereits eingereicht, veröffentlicht 02/2025	https://www.dgvs.de/leitlinien/leber-galle-pankreas/seltene-lebererkrankungen-leise-leber/?archiv=true
S3-Leitlinie „Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – Autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“, Version 3.0	Leitlinie	bereits eingereicht, veröffentlicht 10/2025	https://www.dgvs.de/leitlinien/leber-galle-pankreas/seltene-lebererkrankungen-leise-leber/?archiv=true

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

Report zur S3-Leitlinie „Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – Autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“, Version 3.0	Leitlinienreport	bereits eingereicht, veröffentlicht 10/2025	https://www.dgvs.de/leitlinien/leber-galle-pankreas/seltene-lebererkrankungen-leise-leber/?archiv=true
Supplement zur S3-Leitlinie „Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – Autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“, Version 3.0	Supplement	bereits eingereicht, veröffentlicht 10/2025	https://www.dgvs.de/leitlinien/leber-galle-pankreas/seltene-lebererkrankungen-leise-leber/?archiv=true
S3-Leitlinie „Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – Autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“, Version 4.0	Leitlinie	bereits eingereicht, veröffentlicht 07/2026	https://www.dgvs.de/leitlinien/leber-galle-pankreas/seltene-lebererkrankungen-leise-leber/ https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/021-027a
Report zur S3-Leitlinie „Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – Autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“, Version 4.0	Leitlinienreport	bereits eingereicht, veröffentlicht 07/2026	https://www.dgvs.de/leitlinien/leber-galle-pankreas/seltene-lebererkrankungen-leise-leber/ https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/021-027a
Supplement zur S3-Leitlinie „Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – Autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“, Version 4.0	Supplement	bereits eingereicht, veröffentlicht 07/2026	https://www.dgvs.de/leitlinien/leber-galle-pankreas/seltene-lebererkrankungen-leise-leber/ https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/021-027a

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

S3-Leitlinie „Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – Genetisch-cholestatische Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“, Version 3.0	Leitlinie	bereits eingereicht, veröffentlicht 10/2025	https://www.dgvs.de/leitlinien/leber-galle-pankreas/seltene-lebererkrankungen-leise-leber/?archiv=true
Report zur S3-Leitlinie „Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – Genetisch-cholestatische Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“, Version 3.0	Leitlinienreport	bereits eingereicht, veröffentlicht 10/2025	https://www.dgvs.de/leitlinien/leber-galle-pankreas/seltene-lebererkrankungen-leise-leber/?archiv=true
Supplement zur S3-Leitlinie „Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – Genetisch-cholestatische Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“, Version 3.0	Supplement	bereits eingereicht, veröffentlicht 10/2025	https://www.dgvs.de/leitlinien/leber-galle-pankreas/seltene-lebererkrankungen-leise-leber/?archiv=true
S3-Leitlinie „Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – Genetisch-cholestatische Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“, Version 4.0	Leitlinie	bereits eingereicht, veröffentlicht 07/2026	https://www.dgvs.de/leitlinien/leber-galle-pankreas/seltene-lebererkrankungen-leise-leber/ https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/021-027b
Report zur S3-Leitlinie „Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – Genetisch-cholestatische Lebererkrankungen von der Pädiatrie	Leitlinienreport	bereits eingereicht, veröffentlicht	https://www.dgvs.de/leitlinien/leber-galle-pankreas/seltene-lebererkrankungen-leise-leber/ https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/021-027b

Gefördert durch:
GBA Innovationsausschuss

bis zum Erwachsenenalter“, Version 4.0		07/2026	
Supplement zur S3-Leitlinie „Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – Genetisch-cholestatische Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“, Version 4.0	Supplement	bereits eingereicht, veröffentlicht 07/2026	https://www.dgvs.de/leitlinien/leber-galle-pankreas/seltene-lebererkrankungen-leise-leber/ https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/021-027b
Kurzversion für Ärztinnen und Ärzte: „LeiSe LebEr – Seltene Lebererkrankungen: Autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“	Kurzversion für Ärztinnen und Ärzte	bereits eingereicht, veröffentlicht 07/2026	https://www.dgvs.de/leitlinien/leber-galle-pankreas/seltene-lebererkrankungen-leise-leber/ https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/021-027a
Kurzversion für Patientinnen und Patienten: „LeiSe LebEr – Seltene Lebererkrankungen: Autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“	Kurzversion für Patientinnen und Patienten	bereits eingereicht, veröffentlicht 07/2026	https://www.dgvs.de/leitlinien/leber-galle-pankreas/seltene-lebererkrankungen-leise-leber/ https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/021-027a
Kurzversion für Ärztinnen und Ärzte: „LeiSe LebEr – Seltene Lebererkrankungen: Genetisch-cholestatische Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“	Kurzversion für Ärztinnen und Ärzte	bereits eingereicht, veröffentlicht 07/2026	https://www.dgvs.de/leitlinien/leber-galle-pankreas/seltene-lebererkrankungen-leise-leber/ https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/021-027b

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

Kurzversion für Patientinnen und Patienten: „LeiSe LebEr – Seltene Lebererkrankungen: Genetisch-cholestatische Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“	Kurzversion für Patientinnen und Patienten	bereits eingereicht, veröffentlicht 07/2026	https://www.dgvs.de/leitlinien/leber-galle-pankreas/seltene-lebererkrankungen-leise-leber/ https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/021-027b
Englische Übersetzung: S3-Leitlinie „Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – Autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“, Version 4.0	Englische Leitlinie	Einreichung geplant	-
Englische Übersetzung: S3-Leitlinie „Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – Genetisch-cholestatische Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“, Version 4.0	Englische Leitlinie	Einreichung geplant	-
Podcast Gastro Geplauder: „Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen: Herausforderungen und Perspektiven“	Podcast	bereits eingereicht, veröffentlicht 03/2025	https://www.dgvs.de/podcast/episode/leitlinie-autoimmune-lebererkrankungen-herausforderungen-und-perspektiven/ https://open.spotify.com/episode/29oB8Ys9jLqFcVDetZwsjQ https://podcasts.apple.com/de/podcast/leitlinie-autoimmune-lebererkrankungen-herausforderungen/id1641685031?i=1000698981151 https://music.amazon.de/podcasts/852c3ca5-d4bc-496a-b3e5-96c46c02ae42/episodes/45906349-d436-41c1-a0ce-00451c259f85/gastro-geplauder-der-gastroenterologische-

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

			wissens-podcast-leitlinie-autoimmune-lebererkrankungen-herausforderungen-und-perspektiven
Podcast Gastro Geplauder: „Genetisch-cholestatische Lebererkrankungen: Die erste S3-Leitlinie setzt klare Standards“	Podcast	bereits eingereicht, veröffentlicht 02/2026	https://www.dgvs.de/podcast/episode/genetisch-cholestatische-lebererkrankungen-die-erste-s3-leitlinie-setzt-klare-standards/ https://open.spotify.com/episode/6X6fhTGv0SanuceOLmEvSE https://podcasts.apple.com/de/podcast/genetisch-cholestatische-lebererkrankungen-die-erste/id1641685031?i=1000750425170 https://music.amazon.de/podcasts/852c3ca5-d4bc-496a-b3e5-96c46c02ae42/episodes/3c453137-bf60-4400-bed4-8c85065b9ed7/gastro-geplauder-der-gastroenterologische-wissens-podcast-genetisch-cholestatische-lebererkrankungen-die-erste-s3-leitlinie-setzt-klare-standards
Projektwebsite UKE: „**Le**itlinien für **Se**ltene **Leb**er**er**krankungen (LeiSe LebEr) – **autoimmune und genetisch-cholestatische Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“**	Website	bereits eingereicht, veröffentlicht 10/2025	https://www.uke.de/kliniken-institute/kliniken/i.-medizinische-klinik-und-poliklinik/behandlungsangebot/leise-leber-leitlinienprojekt/index.html
Projektwebsite G-BA: LeiSe LebEr – Leitlinien für Seltene Lebererkrankungen – autoimmune und genetisch-cholestatische Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter	Website	veröffentlicht 10/2020	https://innovationsfonds.g-ba.de/projekte/leise-leber.475

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

IV Literaturverzeichnis

Im Bericht wurden keine Sekundärquellen verwendet.

V Anlagen

Kurzversionen:

Anlage 1:	AILE Kurzversion Ärzte
Anlage 2:	GCS Kurzversion Ärzte
Anlage 3:	AILE Kurzversion Patienten
Anlage 4:	GCS Kurzversion Patienten

LL AILE Version 4.0:

Anlage 5:	AILE Leitlinie Version 4.0
Anlage 6:	AILE Leitlinie Supplement Version 4.0
Anlage 7:	AILE Leitlinienreport Version 4.0

LL GCS Version 4.0:

Anlage 8:	GCS Leitlinie Version 4.0
Anlage 9:	GCS Leitlinie Supplement Version 4.0
Anlage 10:	GCS Leitlinienreport Version 4.0

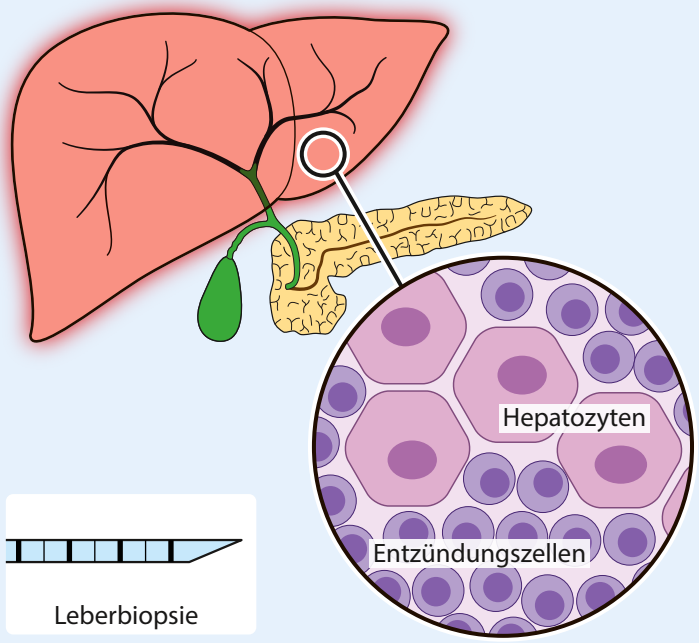
Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

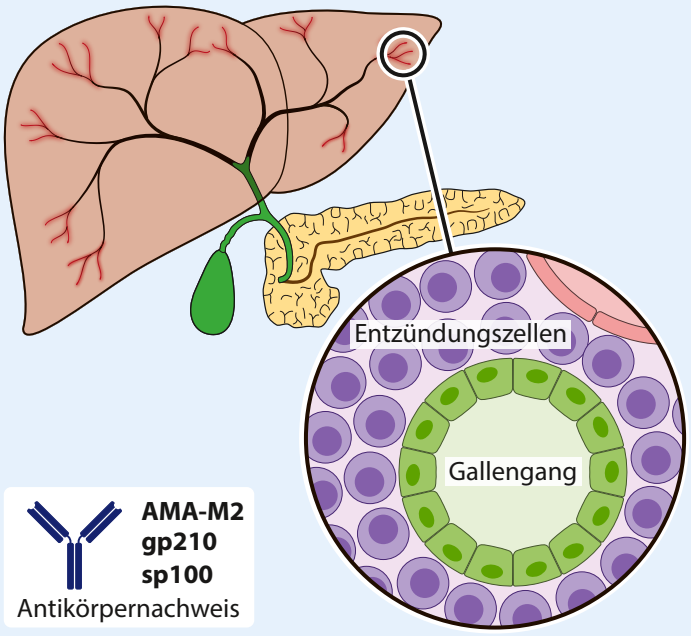
LeiSe LebEr – Seltene Lebererkrankungen

Autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter

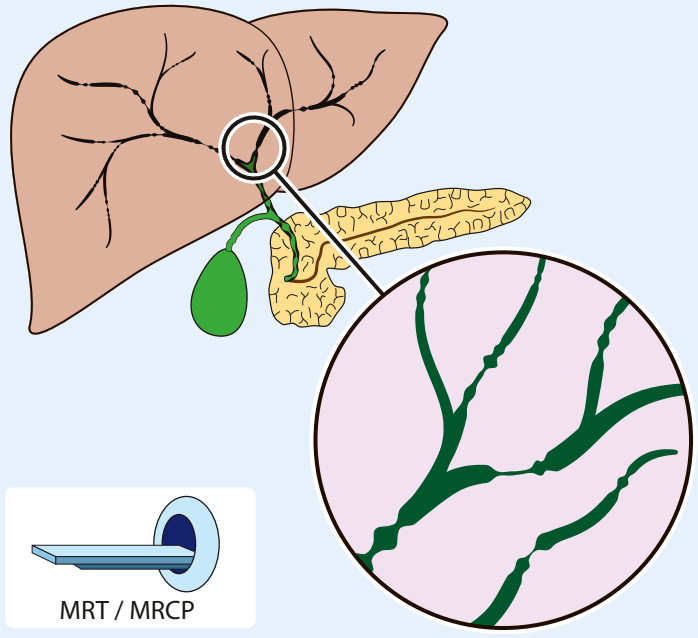
Autoimmune Hepatitis (AIH)



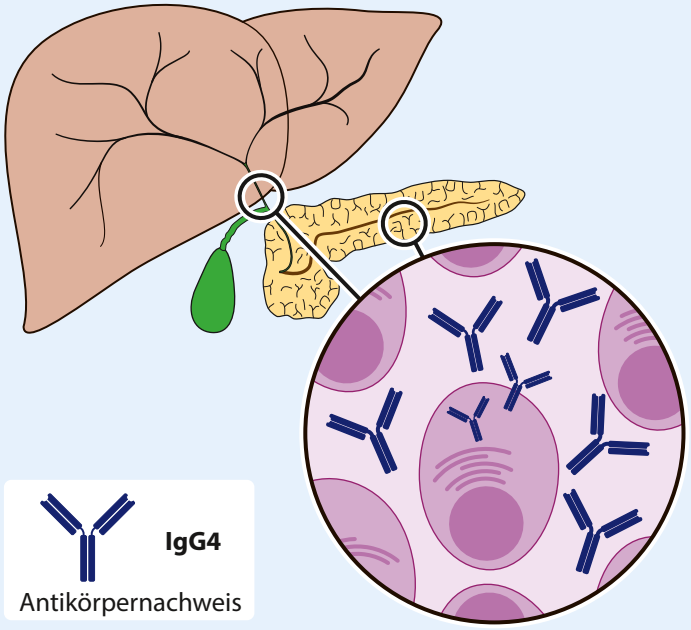
Primär biliäre Cholangitis (PBC)



Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)



IgG4-assoziierte Cholangitis (IAC)



Impressum. Autoren: Marcial Sebode, Ansgar W. Lohse, im Auftrag der Leitliniengruppe der S3 Leitlinie: "Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – Autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter". AWMF-Registernummer: 021 - 027. Kontakt: m.sebode@uke.de. Illustrationen: www.hegasy.de. Das dieser Kurzversion und der entsprechenden Leitlinie zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF21005 (LeiSe LebEr) gefördert. Version 01, 02-2026

Federführende Fachgesellschaft: DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

In Kooperation mit: ERN RARE-LIVER; DGKJ Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.; GPGE Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V.

Diagnostik



Autoimmune Hepatitis – AIH

Bei jeder akuten oder chronischen Hepatitis soll die autoimmune Hepatitis (AIH) differentialdiagnostisch bedacht werden.

Zur Diagnose der AIH sind diagnostische Scores hilfreich, da es keinen einzelnen diagnostischen Test gibt, der allein für sich die Diagnose einer AIH ausreichend zuverlässig erlaubt.

Wichtige Eckpunkte des vereinfachten Diagnosescores der AIH sind:

- Ausschluss anderer Ursachen für eine chronische oder akute Hepatitis (z.B. Virushepatitis)
- der Nachweis typischer Autoantikörper (ANA, anti-SMA, anti-SLA/LP, anti-LKM1 und anti-LC1)
- eine Erhöhung des quantitativen Immunglobulin G
- die Leberbiopsie mit Nachweis einer Inflammation vereinbar mit einer AIH

Die Durchführung einer Leberbiopsie zur Diagnose einer AIH ist dabei obligatorisch. Das charakteristische histologische Muster für die chronische Manifestation der AIH ist die „Interface Hepatitis", bei der ein portal betontes Entzündungszellinfiltrat fingerförmig ins Leberläppchen übergreift. Bei einer akuten Manifestation der AIH finden sich vorrangig lobulär betonte Infiltrate, so dass die Unterscheidung von medikamentös-induzierten, immunologisch-vermittelten Leberschäden histologisch alleine nicht möglich ist.

Hinweise für einen chronischen Verlauf (insbesondere histologischer Nachweis einer Leberfibrose) sowie das therapeutische Ansprechen unterstützen die Diagnose einer AIH.

Kriterium	Grenzwert	Punkte
ANA oder SMA/F-Aktin	Positiv[1]	1
ANA oder SMA/F-Aktin	Stark positiv[2]	2[3]
Oder anti-LKM	≥1:40	
Oder anti-SLA/LP	Positiv	
IgG	> oberhalb des Normbereiches	1
	> 1,1 fach oberhalb des Normbereiches	2
Leberhistologie	Vereinbar mit AIH	1
	Typisch für AIH	2
Ausschluss Virushepatitis	erfolgt	2
		≥6: mögliche AIH ≥7: definitive AIH

[1] IFT: ≥1:40 wenn Bestimmung anhand von Gewebeschnitten, ≥1:80 oder 1:160 für ANA wenn Bestimmung anhand von HEp-2 Zellen, abhängig von lokalen Standards, ELISA anhand von lokal validierten Grenzwerten.
[2] IFT: ≥1:80 wenn Bestimmung anhand von Gewebeschnitten, ≥1:160 oder 1:320 für ANA wenn Bestimmung anhand von HEp-2 Zellen, abhängig von lokalen Standards, ELISA anhand von lokal validierten Grenzwerten
Wenn eine ELISA-basierte Bestimmung der Autoantikörper negativ verbleibt trotz klinischem Verdacht auf eine AIH, sollte eine IFT durchgeführt werden.
[3] Für die Kriterien „ANA oder SMA/F-Aktin stark positiv" und/oder „anti-LKM ≥ 1:40" und/oder „anti-SLA/LP positiv" werden maximal 2 Punkte vergeben.
ANA, antinukleäre Antikörper; ELISA, enzyme linked immunosorbent assay; Hep2 Zelle, human epithelial cell line type 2; IFT, indirekter Immunfluoreszenztest; LKM, Antikörper gegen Leber-Niere-Mikrosomen; LP, Antikörper gegen Leber-Pankreas-Antigen; SLA, Antikörper gegen lösliches Leberantigen; SMA, Antikörper gegen glatte Muskulatur.

Tabelle 1: Update der serologischen Kriterien [Galaski et al. 2021] vom vereinfachten Diagnosescore [Hennes et al. 2008] der AIH

Primär biliäre Cholangitis – PBC

Die Diagnose einer primär biliären Cholangitis (PBC) wird gestellt werden, wenn 2 von 3 Kriterien erfüllt sind:

- Chronische Erhöhung der Cholestasemarker und hier insbesondere eine erhöhte alkalische Phosphatase (AP) über 6 Monate
- Nachweis PBC-typischer Autoantikörper (AMA, PBC-spezifische ANA wie sp100 oder gp210)
- Typische Histologie mit einer destruktiven, nicht-eitrigen Cholangitis mit lymphozytärem Infiltrat und ggfs. epitheloider Granulom-Bildung

Bei typischen Laborbefunden kann in der Regel auf eine Leberbiopsie zur Diagnose der PBC verzichtet werden.

Primär sklerosierende Cholangitis – PSC

Die Diagnose einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) wird anhand des typischen Musters im Cholangiogramm der MRCP gestellt. Charakteristisch sind multiple perlschnurartige Verengungen der größeren Gallenwege mit prä-stenotischen Dilatationen.

Zugrundeliegende Ursachen für eine sekundär sklerosierende Cholangitis (SSC) sollen ausgeschlossen werden, wie beispielsweise eine ischämische Genese oder rezidivierende Steinabgänge.

Liegt gleichzeitig eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung vor, unterstützt dies die Diagnose einer PSC.

Bei unauffälligem Cholangiogramm und fortbestehendem Verdacht auf eine PSC besteht die Indikation zur Leberbiopsie zur Abklärung einer small duct PSC.

Bei Kindern und Jugendlichen hingegen soll immer auch eine Leberbiopsie zum Ausschluss einer ASC (autoimmune sklerosierende Cholangitis), die einer immunsuppressiven Therapie bedarf, durchgeführt werden.

Das gleichzeitige oder sequenzielle Auftreten von Varianten Syndromen, also eine AIH mit Zeichen der PBC oder PSC, soll regelmäßig geprüft werden.

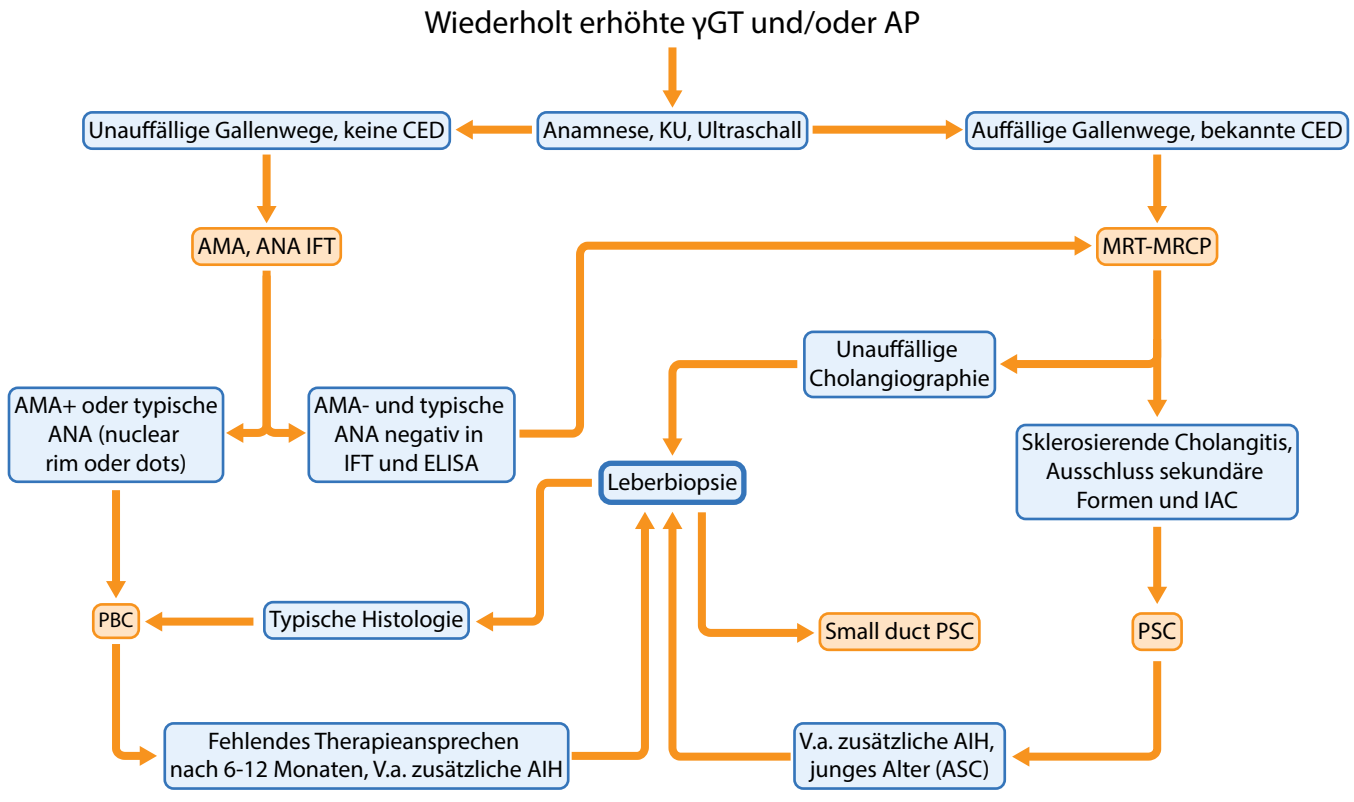


Abbildung 1: Diagnostik der cholestatischen autoimmunen Lebererkrankungen PBC und PSC

IgG4-assoziierte Cholangitis – IAC

Die Diagnose einer IgG4-assoziierten Cholangitis basiert auf den HISORt-Kriterien. Diese umfassen: typische Histologie und Bildgebung, erhöhte Serum IgG4-Spiegel, weitere Organmanifestationen der IgG4-assoziierten Erkrankung und Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie.

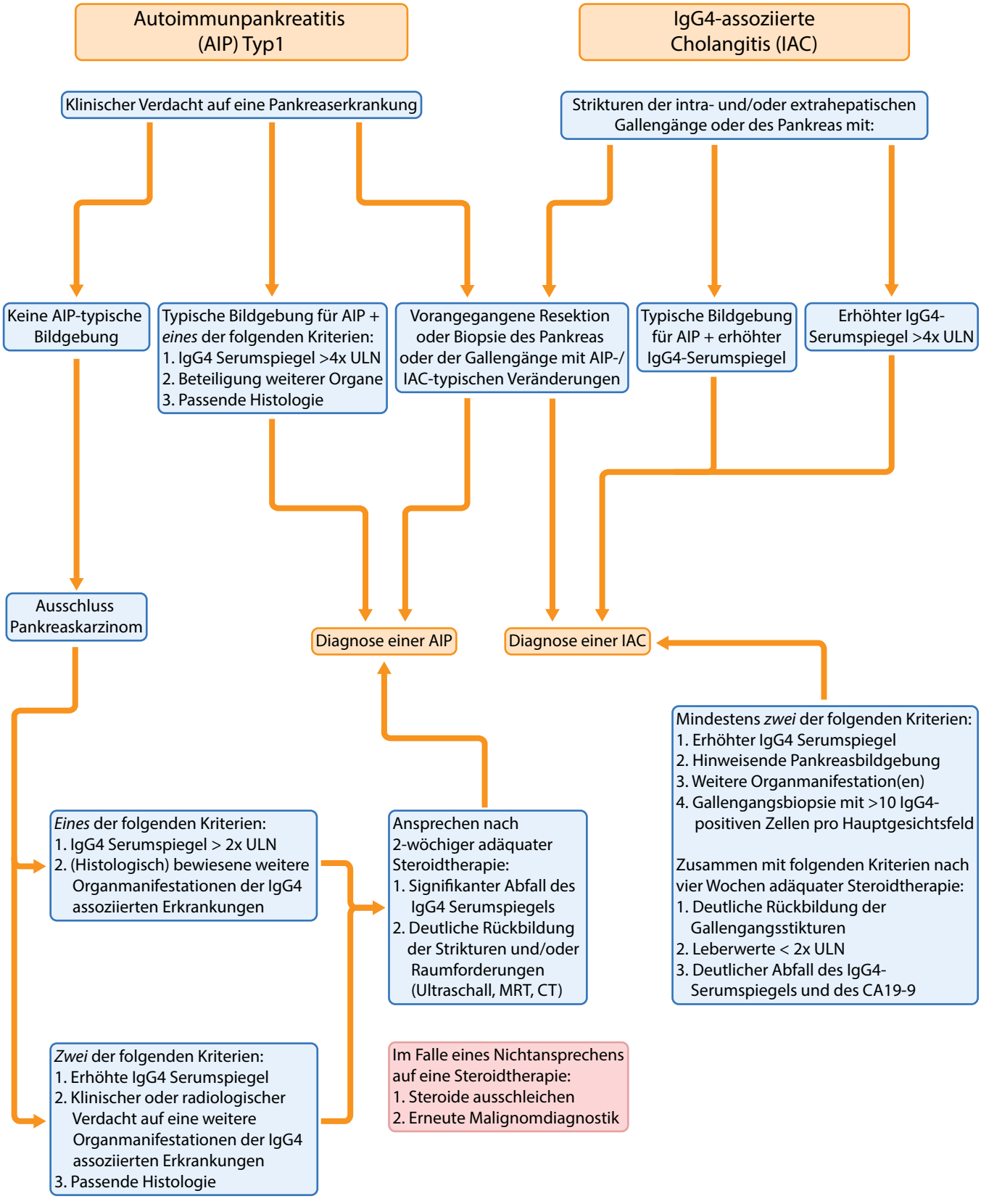


Abbildung 2: Diagnosekriterien für IgG4-assoziierte Cholangitis in Überlappung zur Autoimmunpankreatitis Typ 1

Management und Therapie



Autoimmune Hepatitis – AIH

Das Therapieziel der AIH ist die Induktion und der Erhalt einer vollständigen laborchemischen Remission (definiert als normwertige Transaminasen und IgG), die möglichst innerhalb von 6 Monaten nach Therapiebeginn erreicht werden sollte.

Die Standardtherapie zur Remissionsinduktion ist Prednisolon (wobei für die meisten Fälle 0,5mg/kg Körpergewicht ausreichend sind, bei schweren Verläufen aber auch 1mg/kg Körpergewicht notwendig werden) und zum Remissionserhalt Azathioprin (1-2mg/kg Körpergewicht) oder Mycophenolat mofetil (1-2g/Tag).

Eine Zweit- oder Drittlinientherapie kann notwendig werden, wenn die Erstlinientherapie nicht toleriert wird oder zu keiner ausreichenden Remission geführt hat.

Während der Schwangerschaft und in der Stillzeit ist Azathioprin das Immunsuppressivum der Wahl zum Erhalt der Remission.

Bevor ein Auslassversuch der Immunsuppression angeboten werden kann, soll eine vollständige Remission über 2 Jahre vorliegen, weil andernfalls ein Rezidiv extrem wahrscheinlich ist; es muss vor einem Auslassversuch darüber aufgeklärt werden, dass das Risiko für ein Wiederauftreten der AIH in den Folgejahren sehr hoch (um 80%) ist.

Begriff	Definition	Zeitpunkt
Komplette laborchemische Remission	Normalisierte Transaminasen und IgG	Innerhalb von 6 Monaten nach Therapiebeginn
Insuffizientes Therapieansprechen	Kein Erreichen der laborchemischen Remission	Innerhalb von 6 Monaten nach Therapiebeginn
Nicht-Ansprechen	<50% Abfall der Transaminasen	Innerhalb von 4 Wochen nach Therapiebeginn
Histologische Remission	mHAI ≤ 3 Punkte	beliebig

Tabelle 2: Definitionen der Remission und des Therapieansprechens der AIH

Primär biliäre Cholangitis – PBC

Die Standardtherapie der PBC erfolgt mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) in einer Dosierung von 13-15mg/kg Körpergewicht.

Die Therapie der PBC soll lebenslang erfolgen.

Das Therapieansprechen soll nach 6-12 Monate anhand von Laborparameter (vorrangig AP, Bilirubin und AST) überprüft werden.

Bei unzureichendem Therapieansprechen (unzureichender Abfall der AP) sollte unter Berücksichtigung des individuellen Risikos für die Krankheitsprogression eine Zweitlinientherapie erfolgen und die bestehende UDCA-Therapie bei guter Verträglichkeit fortgeführt werden. Bezafibrat als off-label Therapie und Seladelpar und Elafibranor als zugelassene Therapien sind aktuelle (Stand Anfang 2026) Optionen für die Zweitlinientherapie der PBC.

Therapeutische Optionen für Pruritus bei der PBC sind: Bezafibrat (off-label), Colestyramin, Rifampicin (off-label) und andere.

Primär sklerosierende Cholangitis – PSC

Die neue Terminologie der Gallengangsstrikturen der PSC umfasst die folgenden Begriffe (wobei der Begriff der dominanten Striktur nicht mehr verwendet wird)

- Hochgradige Striktur: > 75%iger Reduktion des Gangdurchmessers
- Klinisch relevante Striktur: hochgradige Striktur mit Symptomen und/oder Zeichen der obstruktiven Cholestase oder bakteriellen Cholangitis

Bei Erstdiagnose einer PSC soll, auch ohne entsprechende Beschwerden, eine Koloskopie mit Stufenbiopsien zum Screening auf eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung erfolgen.

Eine Therapie der PSC kann mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) in einer Dosierung von 13-23mg/kg Körpergewicht durchgeführt werden, wobei der Effekt der Therapie auf die Langzeitprognose unklar ist.

Die Therapie von klinisch relevanten Gallengangsstrikturen erfolgt standardmäßig durch Ballondilatationen mittels ERCP; eine Stenttherapie sollte, wenn überhaupt, nur kurzfristig durchgeführt werden, da diese mit deutlich mehr Nebenwirkungen, insbesondere bakteriellen Cholangitiden, assoziiert ist.

Die PSC trägt ein hohes Risiko für maligne Entartung; die Vorsorge bei PSC umfasst: regelmäßige Sonographien / MRCP-Untersuchungen zum Screening auf ein Cholangiokarzinom (CCA) und alle 1-2 Jahre Koloskopien bei gleichzeitiger chronisch-entzündlicher Darmerkrankung zum Screening auf ein Kolonkarzinom (KRK).

Bei Gallenblasenpolypen > 8mm oder Größenprogredienz kleinerer Polypen soll eine Cholezystektomie erfolgen aufgrund des erhöhten Risikos für ein Gallenblasenkarzinom.

Zur medikamentösen Therapie von Pruritus bei Erwachsenen mit PSC eignen sich vorrangig Bezafibrat (off-label) und Rifampicin (off-label).

IgG4-assoziierte Cholangitis (IAC)

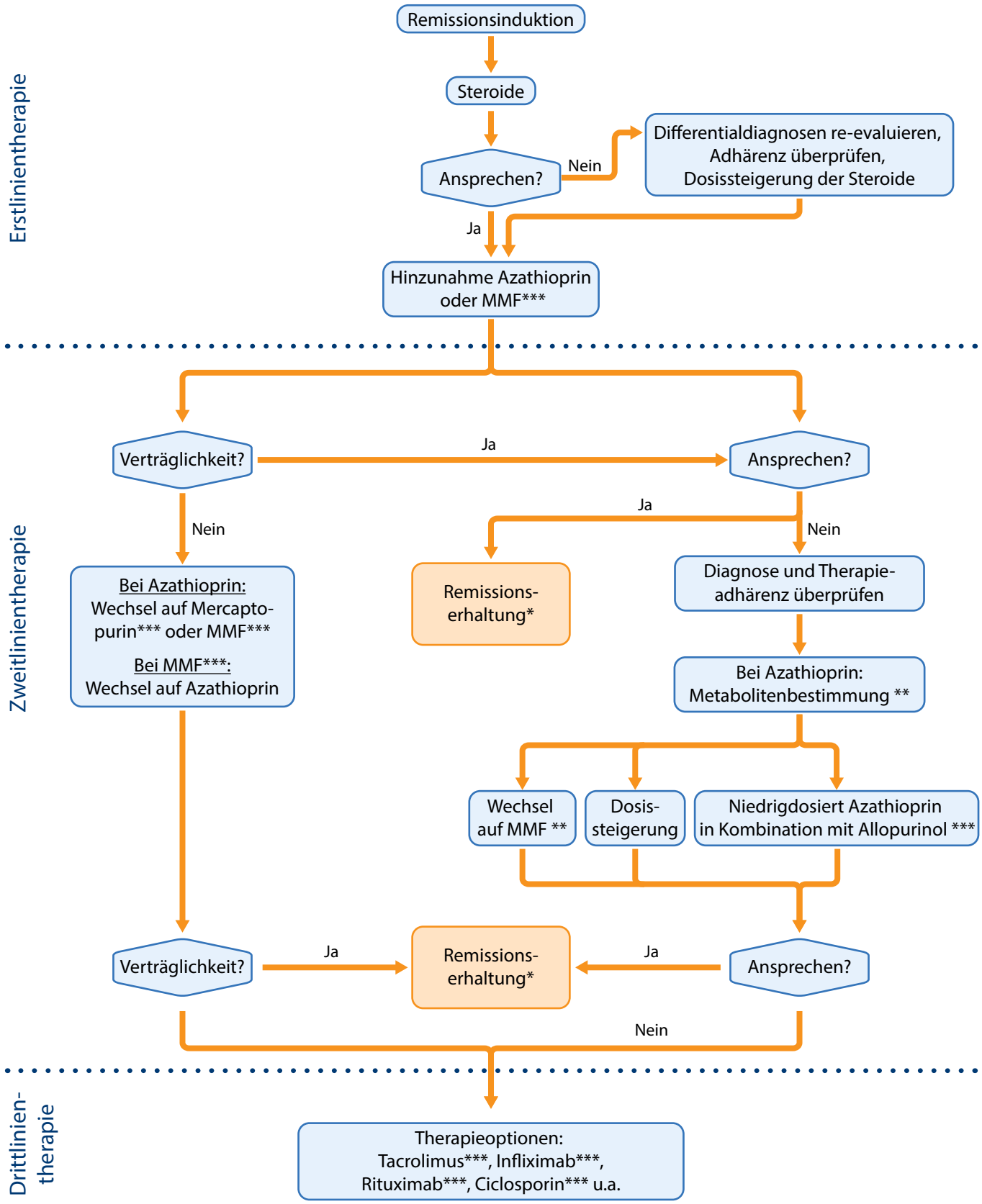
Als Risikofaktoren für eine IAC gelten: männliches Geschlecht, höheres Lebensalter > 50 Jahre und Exposition gegenüber Toxinen.

Die IAC wird immunsuppressiv behandelt, initial zur Remissionsinduktion mit Prednisolon, ergänzt im Verlauf zum Erhalt der Remission mit anderen Immunsuppressiva wie Azathioprin.

Kommt es innerhalb von 4 Wochen zu keiner Verbesserung des Befundes und der Klinik, sollte ein Malignom ausgeschlossen werden.

Bei schwierigen Verläufen erscheint eine B-Zell-gerichtete Therapie am vielversprechendsten.

Notizen



* in der Phase der Remissionserhaltung sollte die Dosis der Steroidtherapie minimiert bzw. sollten optimalerweise die Steroide vollständig ausgeschlichen werden.

** Nach Weltzsch et al. Hepatology. 2024
- Wechsel auf MMF, wenn 6-TGN ≥ 223pmol/0,2ml:
- Dosissteigerung von Azathioprin, wenn Ratio 6-MMP/6-TGN < 5
- Wechsel auf niedrigdosiertes Azathioprin (Reduktion auf 25-50% der Ausgangsdosis) und Hinzunahme von Allopurinol, wenn Ratio 6-MMP/6-TGN ≥:5

*** Da es sich bei diesen Therapien um Off-Label Use handelt, soll eine entsprechende Aufklärung des Patienten erfolgen.

Abbildung 3: AIH Therapie Algorithmus

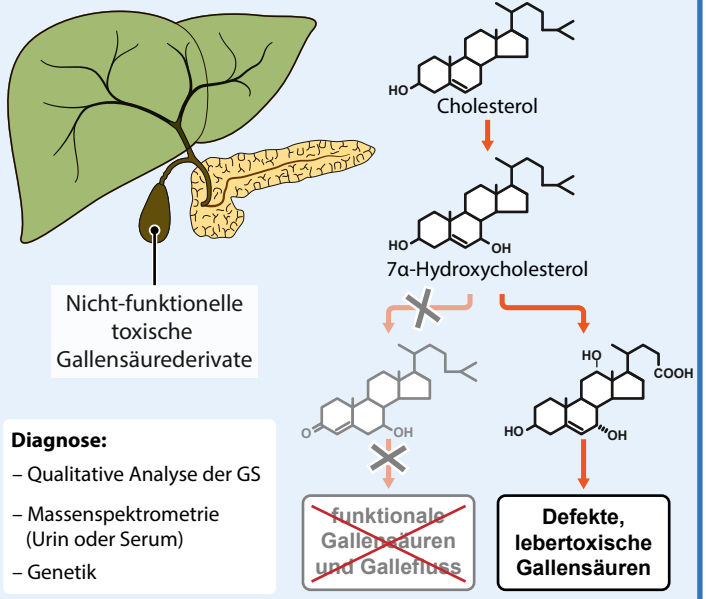
Notizen

S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

LeiSe LebEr – Seltene Lebererkrankungen

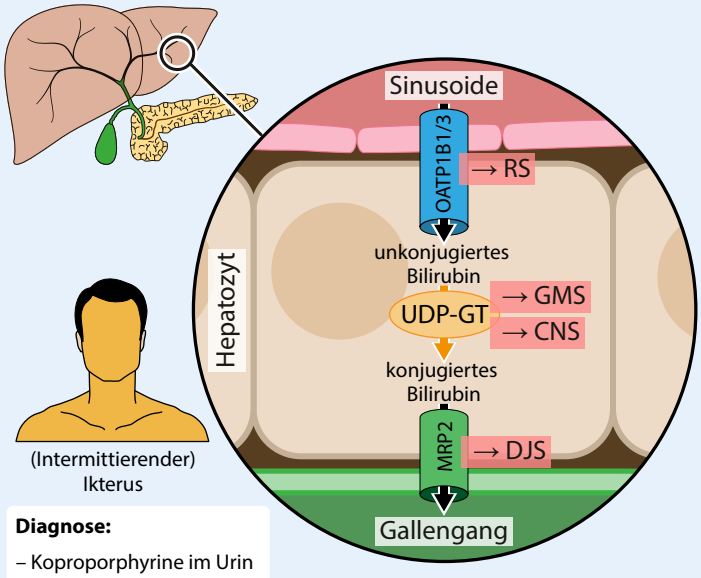
Genetisch-cholestatische Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter

Gallensäure-Synthesestörungen



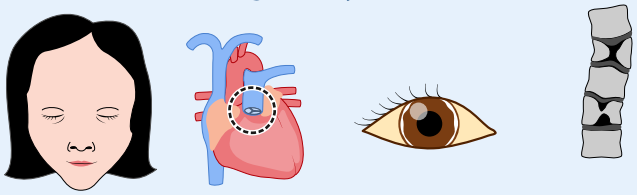
Diagnose:
- Qualitative Analyse der GS
- Massenspektrometrie (Urin oder Serum)
- Genetik

Bilirubin-Stoffwechselstörungen

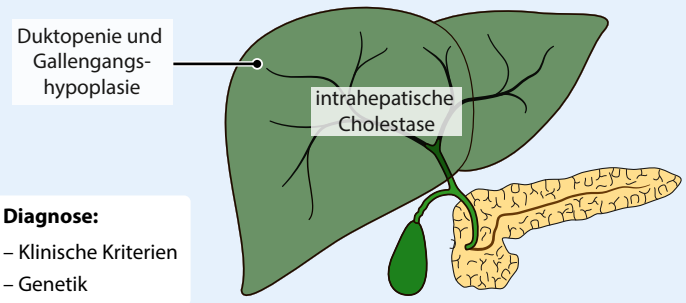


Diagnose:
- Koproporphyrine im Urin
- Genetik

Alagille Syndrom

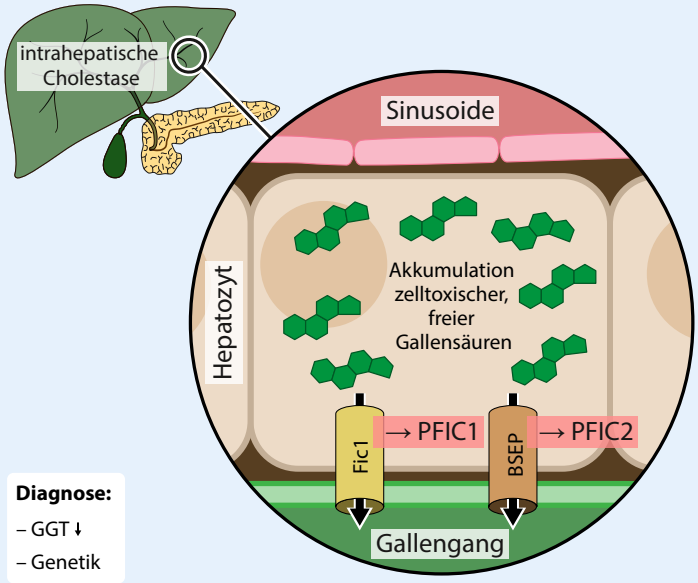


Typische Fazies | Herzfehler (meist Pulmonalarterienstenose) 90% | Embryotoxon posterior (80-90%) | Schmetterlingswirbel (30-50%)



Diagnose:
- Klinische Kriterien
- Genetik

Progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC)



Diagnose:
- GGT ↓
- Genetik

Autoren: Christian Hudert, Philip Bufler. Im Auftrag der Leitliniengruppe der S3 Leitlinie: "Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – Genetisch-cholestatische Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter". AWMF-Registernummer: 021 - 027. Kontakt: christian.hudert@charite.de Illustrationen: www.hegasy.de. Das dieser Kurzversion und der entsprechenden Leitlinie zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF21005 (LeiSe LebEr) gefördert. v02, 04-2026

Federführende Fachgesellschaft: DGVS – Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

In Kooperation mit: ERN RARE-LIVER; DGKJ – Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.; GPGE – Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V.

Diagnostik



Allgemeine Prinzipien bei genetisch-cholestatischen Lebererkrankungen

Bei Verdacht auf eine cholestatische Lebererkrankung ist eine strukturierte Diagnostik bei Kindern und Erwachsenen erforderlich. Diese beginnt mit einer ausführlichen Anamnese einschließlich Schwangerschafts-, Perinatal- und Familienanamnese sowie der Erfassung klinischer Leitsymptome wie Ikterus, Pruritus, entfärbtem Stuhl, Mangel an fettlöslichen Vitaminen oder Zeichen der Leberinsuffizienz. Laborchemisch erfolgt die Einordnung anhand von Transaminasen, konjugiertem und Gesamtbilirubin, Gallensäuren und insbesondere der GGT. Bei niedriger bzw. normwertiger GGT sollte gezielt an PFIC oder Gallensäuresynthesestörungen gedacht werden. Die Abdomensonographie ist obligat zur Abklärung obstruktiver Ursachen, zur Beurteilung des Leberparenchyms und möglicher Begleitbefunde.

Bei Kindern soll bei Verdacht auf eine genetisch-cholestatisch Lebererkrankung frühzeitig eine molekulargenetische Abklärung erfolgen. Bevorzugt werden breit angelegte Verfahren wie Whole Exome oder Whole Genome Sequencing, ggf. als Trio-Analyse der Familie. Die genetische Diagnostik dient der Diagnosesicherung, Prognoseeinschätzung und Therapieplanung und sollte nach entsprechender Aufklärung mit humangenetischer Beratung erfolgen. Reanalysen sind sinnvoll, da kontinuierlich neue krankheitsrelevante Gene identifiziert werden. Bei Erwachsenen kann eine molekulargenetische Abklärung nach Ausschluss alterstypisch häufiger Ursachen für eine cholestatische Hepatopathie erwogen werden, insbesondere bei atypischen Verläufen oder fehlendem Therapieansprechen.

Gallensäuresynthesestörungen

Die Diagnostik angeborener Störungen der Gallensäuresynthese (bile acid synthesis disorders, BASD) ist aufgrund der potenziell schweren und unbehandelt oft fatalen Verläufe von zentraler Bedeutung und sollte frühzeitig erfolgen. Häufig manifestieren sich die BASD mit dem Auftreten einer neonatalen Cholestase. Verdächtig sind insbesondere Patientinnen und Patienten mit konjugierter Hyperbilirubinämie bei gleichzeitig normaler oder niedrig-normaler GGT, einer niedrigen Serumgallensäurekonzentration, sowie fehlendem Juckreiz (insbesondere nach der Perinatalperiode). Weiter sollte ein ungeklärter Mangel an fettlöslichen Vitaminen (A, D, E, K) Anlass geben, gezielt eine Gallensäuresynthesestörung auszuschließen.

Die weiterführende Diagnostik erfolgt mittels massenspektrometrischer Analyse der Gallensäuren im Serum oder Urin. Diese Untersuchung erlaubt den Nachweis pathologischer Gallensäureprofile und atypischer Gallensäuremetabolite, die charakteristisch für Defekte einzelner Enzyme der Gallensäuresynthese sind. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass eine laufende Therapie mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) das Ergebnis der Massenspektrometrie verfälschen kann. Die definitive Sicherung der Diagnose erfolgt durch eine molekulargenetische Untersuchung. Bislang sind krankheitsverursachende Varianten in elf Enzymen bekannt, die entweder an der Oxidation und Konjugation der Seitenketten oder an der Synthese des Steroidrings der Gallensäuren beteiligt sind. Die rasche, diagnostisch korrekte Einordnung ist wichtig, weil die spezifische Therapie den rapid-progressiven Verlauf der Lebererkrankung verhindern kann.

Abhängig von der klinischen Begleitsymptomatik kann eine weiterführende, fachspezifische Diagnostik notwendig sein, insbesondere bei neurologischen, psychiatrischen oder syndromalen Auffälligkeiten.

Bilirubinstoffwechselstörungen (BSS)

Das Gilbert-Meulengracht-Syndrom (GMS), Crigler-Najjar-Syndrom (CNS), Dubin-Johnson-Syndrom (DJS) und Rotor-Syndrom (RS) sind genetische Erkrankungen mit persistierender bzw.

intermittierender Hyperbilirubinämie ohne Cholestase oder Leberzellschädigung. Unkonjugiert erhöhtes Bilirubin weist auf GMS (leicht erhöht) oder CNS (moderat oder stark erhöht) hin, konjugiert/gemischt erhöhtes Bilirubin auf DJS oder RS. In der Basisdiagnostik finden sich typischerweise normale Werte für Transaminasen, GGT, Serumgallensäuren, Leberfunktionsparameter, sowie kein Hinweis für eine Hämolyse.

Bei einem DJS oder RS sind die Gesamt-Koproporphyrine im Urin erhöht, wobei die Fraktion I beim DJS erhöht und beim RS normal ist. Bei Verdacht auf das Vorliegen eines CNS kann eine Testung mittels peroraler Phenobarbitalgabe zur Differenzierung in den Typ 1 oder 2 herangezogen werden, wobei ein Ansprechen mit Rückgang des unkonjugierten Bilirubin für einen Typ 2 spricht.

Die Sicherung der Diagnose erfolgt über die molekulargenetische Analyse (UGT1A1, ABCC2, SLCO1B1/SLCO1B3). Eine invasive Diagnostik (Leberbiopsie, ERCP) ist nicht indiziert.

Altersabhängige Hinweise:

- Neugeborene mit CNS Typ 1 haben typischerweise eine schwere unkonjugierte Hyperbilirubinämie mit Risiko für Kernikterus und Notwendigkeit einer intensivierten Phototherapie.
- Neugeborene mit DJS können das Bild einer milden Cholestase aufweisen, hier ist die frühzeitige Abgrenzung zur Gallengangatresie wichtig.

Differenzialdiagnostik: Ausschluss von Hämolyse, Leberzellschädigung, Cholestase. Unspezifische Symptome (Bauchschmerzen, Fatigue) sind meist nicht pathophysiologisch relevant. Bei medikamentösen Auslösern (z. B. Irinotecan, Atazanavir) kann die Genotypisierung sinnvoll sein.

Syndromale Erkrankungen mit Cholestase / Alagille-Syndrom (ALGS)

Die Diagnosesicherung syndromaler Erkrankungen mit Cholestase erfolgt primär molekulargenetisch. Standard ist ein Whole-Exome Sequencing (WES) mit Paneldiagnostik; bei unklaren Befunden kann eine Trio-Sequenzierung oder Whole-Genome Sequenzierung (WGS) sinnvoll sein. Direkte Sanger-Sequenzierung einzelner Gene wird nur bei spezifischen Fragestellungen empfohlen. Frühzeitige Identifikation ist entscheidend, da die Prognose häufig von begleitenden Organmanifestationen abhängt. Eine humangenetische Beratung sollte bereits bei Verdacht angeboten werden.

Das ALGS wird als prototypisches Beispiel einer syndromalen Erkrankung mit Cholestase autosomal-dominant vererbt. Die Diagnose erfolgt molekulargenetisch (JAG1 >95%, NOTCH2) oder klinisch anhand von ≥3 der klassischen Kriterien (Cholestase, Embryotoxon posterius, charakteristische Gesichtsmerkmale, Herzfehler, Schmetterlingswirbel) bzw. ≥2 bei positiver Familienanamnese. Erweiterte Kriterien: Nieren- und Gefäßanomalien. Klinisch sehr belastend ist häufig ein schon frühzeitig auftretender cholestatischer Pruritus oder die Entwicklung von Xanthomen. Für die weiterführende Diagnostik von Patienten mit ALGS wird eine multidisziplinäre Abklärung empfohlen (Hepatologie, Genetik, Kardiologie, Nephrologie, Ophthalmologie, Neurologie, ggf. Neurochirurgie).

Organsystem	Klinische Kriterien
Phänotyp	tiefliegende Augen, prominente Stirn, schmales Kinn
Leber	Gallengangshypoplasie mit Cholestase
Augen	Embryotoxon posterior
Herz	Pulmonalarterienstenose
Skelett	Schmetterlingswirbel
Niere	Strukturell: Nierenzysten Funktionell: renal tubul. Azidose
Gefäßsystem	intrakranielle Aneurysmen renovaskuläre Veränderungen "mid aortic syndrome"

Tabelle 1: Alagille Syndrom – Diagnostische Kriterien

Progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC)

Die progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC) bezeichnet eine Gruppe seltener, meist autosomal-rezessiver, monogenetischer Erkrankungen mit gestörter hepatozellulärer

Gallesekretion. Je nach betroffenem Mechanismus werden verschiedene PFIC-Typen unterschieden. Die klassischen PFIC Typen 1 (FIC1-Defizienz) und 2 (BSEP-Defizienz) manifestieren sich häufig als neonatale Cholestase mit typischerweise normwertiger GGT, während die PFIC Typ 3 (MDR3-Defizienz) häufig erst im Kleinkindalter oder später klinisch symptomatisch wird, und eine Cholestase mit erhöhter GGT aufweist. Die Diagnose der PFIC wird molekulargenetisch geführt. Neben den klassichen drei PFIC-Typen werden heute zahlreiche weitere genetisch definierte Formen der hepatozellulären Cholestase dem PFIC-Spektrum zugeordnet.

Intrahepatische Schwangerschaftscholestase (ICP)

Die intrahepatische Schwangerschaftscholestase (ICP) ist eine transiente, schwangerschaftsassoziierte Cholestase, die sich typischerweise durch Pruritus, seltener Ikterus und Vitamin-K-Mangel manifestiert und auch Ausdruck einer genetischen Prädisposition sein kann. Die Diagnostik basiert auf Anamnese, klinischer Untersuchung und Labordiagnostik mit Bestimmung von Transaminasen, GGT, Gesamtbilirubin, Gesamtserumgallensäuren und Prothrombinzeit. Differenzialdiagnostisch müssen insbesondere Virushepatitiden sowie eine extrahepatische Cholestase (z.B. Choledocholithiasis) ausgeschlossen werden. Bei schweren, rezidivierenden oder familiär gehäuften Verläufen kann eine molekulargenetische Abklärung (v. a. ABCB4, ABCB11, ATP8B1) mit genetischer Beratung sinnvoll sein.

Management und Monitoring



Übergeordnete Therapie- und Managementkonzepte

Bei genetisch-cholestatischen Erkrankungen ist eine strukturierte und regelmäßig evaluierte Ernährungstherapie essenziell, wobei der Therapieerfolg durch wiederholte anthropometrische, funktionelle oder bildgebende Parameter beurteilt werden soll. Unabhängig vom Alter muss im Verlauf auf eine ausreichende Versorgung mit fettlöslichen Vitaminen (A, D, E, K), ein regelrechtes Gedeihen sowie eine adäquate Knochenmineralisation geachtet werden, ergänzt durch regelmäßige klinische und laborchemische Kontrollen. Bei Kindern und Jugendlichen sollen unter Vitamin-D-Substitution Zielwerte von > 20 ng/mL für 25-Hydroxy-Vitamin D und < 55 pg/mL für Parathormon erreicht werden, gegebenenfalls auch mittels hochdosierter oder parenteraler Gabe. Die systematische Erfassung und Behandlung des cholestatischen Pruritus, einschließlich standardisierter Scores zur Verlaufsbeurteilung, ist ein zentraler Bestandteil des klinischen Managements.

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

Tabelle 2: Klinische Einschätzung/ Objektivierung Pruritus

Gallensäuresynthesestörungen

Die Therapie angeborener Störungen der Gallensäuresynthese (BASD) sollte frühzeitig erfolgen und richtet sich nach dem zugrunde liegenden Genotyp. Standardtherapie ist die Substitution mit primären Gallensäuren, insbesondere Cholsäure oder Chenodesoxycholsäure, die die endogene Synthese hepatotoxischer Gallensäurederivate effektiv unterdrücken und dadurch die Leberfunktion stabilisieren können. Ursodeoxycholsäure (UDCA) spielt aufgrund fehlender Suppression der endogenen Gallensäuresynthese in der Regel keine oder nur eine untergeordnete Rolle, kann jedoch in Einzelfällen bei bestimmten Genotypen (z. B. ACOX2-, SLC27A5- oder CYP7B1-Defizienz) einen positiven Effekt zeigen.

Langzeitdaten belegen, dass insbesondere die Cholsäuretherapie sicher und hochwirksam ist. Bei frühzeitigem Therapiebeginn lassen sich eine Normalisierung der Leberwerte, ein weitgehend unauffälliges Gallensäureprofil sowie eine deutliche Verbesserung oder sogar Rückbildung einer bestehenden Leberzirrhose erreichen. Zudem zeigen behandelte Patientinnen und Patienten eine verbesserte Wachstums- und Gewichtsentwicklung, und die Notwendigkeit einer Lebertransplantation kann in vielen Fällen vermieden werden. Auch bei Zellweger-Spektrum-Erkrankungen ist bei frühem Therapiebeginn der Erhalt der Leberfunktion und eine gute psychomotorische Entwicklung möglich.

Das Monitoring erfolgt regelmäßig und langfristig. Alle drei bis sechs Monate sollten konjugiertes Bilirubin, GGT, Transaminasen, Blutbild, Gerinnungsparameter (INR) sowie die Spiegel fettlöslicher Vitamine im Serum kontrolliert werden. Unabhängig vom Vorliegen einer Leberzirrhose ist eine leitliniengerechte Früherkennung des hepatozellulären Karzinoms erforderlich. Aufgrund der Komplexität der Erkrankung sollten Patientinnen und Patienten dauerhaft in spezialisierten hepatologischen Zentren betreut werden, wobei bei Kindern besonders auf eine alters- und perzentilengerechte Entwicklung geachtet werden sollte.

Bilirubinstoffwechselstörungen (BSS)

Für die benignen BSS (GMS, DJS, RS) sind in der Regel keine spezifischen Therapien notwendig. Bei Patienten mit GMS sollte auf Trigger und medikamentöse Toxizität (insbesondere Irinotecan, Atazanavir) hingewiesen werden.

Bei Neugeborenen mit DJS/RS ist die neonatale Cholestase meist selbstlimitierend, hier können unterstützende Maßnahmen bei Bedarf indiziert sein: MCT-reiche Kost, fettlösliche Vitamine, UDCA. Das Stillen kann immer fortgesetzt werden.

Bei Patienten mit CNS unterscheidet sich Therapie und Management je nach Subtyp.

–Typ 1: Lebenslange Phototherapie mit blauem Licht (460–490 nm) zur Reduktion des unkonjugierten Bilirubins für ca. 6-12h täglich. Therapieziel ist ein Bilirubin-Albumin-Quotient von möglichst <0,7. Indikation zur Austauschtransfusion und Albumintransfusion bei unkontrolliertem Bilirubinanstieg. Supplementation von Calciumcarbonat 2,5mmol/kg/d (Bindung von unkonjugiertem Bilirubin im Darmlumen). Therapie mit UDCA zur Vermeidung von Pigmentgallensteinen. Bei unzureichender Effektivität der Phototherapie: Evaluation zur Lebertransplantation. Zukünftig: Gentherapie.

  Die Betreuung sollte in spezialisierten Zentren erfolgen: regelmäßige Kontrolle des Serum-Bilirubins, jährliche hepatologische und dermatologische Kontrollen, regelmäßige Wartung der Phototherapie-Anlage.

–Typ 2: Phenobarbital zur Enzyminduktion diagnostisch/therapeutisch möglich. Monitoring des indirekten Bilirubin, ggf. Phenobarbital-Ansprechen; milder Verlauf, selten Morbidität.

Wichtige erweiterte Managementaspekte bei Patienten mit CNS Typ 1:

–Alltag: Job, Schlaf, Reisen, Beziehungen, soziale Stigmatisierung berücksichtigen.

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

Tabelle 3: Therapie bei Bilirubinstoffwechselstörungen

– Phototherapie: Verantwortung für Wartung und Einhaltung; ggf. Vorbereitung auf Lebertransplantation.

– Transition von pädiatrischer zu geeigneter internistischer Betreuung mit Erfahrung mit CNS sicherstellen.

Syndromale Erkrankungen mit Cholestase / Alagille-Syndrom

Die Behandlung der Cholestase bei ALGS folgt den allgemeinen Prinzipien der Cholestasetherapie. Ein wichtiges Therapieziel ist die Kontrolle eines cholestatischen Pruritus. Extrahepatische Manifestationen (kardial, renal, zerebrovaskulär) erfordern eine multidisziplinäre Betreuung in spezialisierten Zentren, ggf. inklusive chirurgischer oder interventioneller Maßnahmen (z. B. korrigierende Eingriffe bei einem Herzfehler oder zerebralen Aneurysmata).

Bei cholestatischem Pruritus, der auf UDCA, Rifampicin oder Colestyramin unzureichend anspricht, sollten IBAT-Inhibitoren (z. B. Maralixibat, Odevixibat) eingesetzt werden. Inwieweit IBAT-Inhibitoren auch das Überleben mit der eigenen Leber verlängern können, ist Gegenstand laufender klinischer Studien. Eine Lebertransplantation wird derzeit bei etwa 20% der Patienten nötig. Lebendspenden sollten nur nach sorgfältiger genetischer und bildgebender Abklärung erfolgen.

Das Monitoring umfasst die lebenslange Kontrolle hepatischer und extrahepatischer Komplikationen: halbjährliches HCC-Screening mittels Sonographie und Bestimmung von AFP, jährliche nephrologische Untersuchung sowie anlassbezogene Kontrollen zur Prävention zerebrovaskulärer Ereignisse oder Schwangerschaftskomplikationen.

Progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC)

Das Management der PFIC-Erkrankungen ist stark genotypabhängig und beinhaltet medikamentöse und chirurgische Therapieoptionen. Besonders bedeutsam für alle Patienten mit PFIC sind engmaschige Überwachungsstrategien für hepatobiliäre Malignome.

Bei Patienten mit PFIC Typ 1 und 2 wird initial eine Standardtherapie mit UDCA, Rifampicin und/oder Colestyramin empfohlen. Bei unzureichender Prurituskontrolle unter diesen Therapien sollten IBAT-Inhibitoren (z. B. Odevixibat, Maralixibat) eingesetzt werden. Bei Patienten mit PFIC Typ 2 kann bei geeignetem Genotyp eine chirurgische Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs das Überleben mit der eigenen Leber verbessern. Bei Patienten mit PFIC 2 und Z.n. Lebertransplantation ist im Verlauf auf eine Antikörper-induzierte BSEP-Defizienz zu achten, die eine aggressive immunmodulatorische Therapie erfordern kann. Patienten mit ABCB4-Defizienz (PFIC 3/LPAC) sollten mit UDCA behandelt werden.

Bei allen Patienten mit PFIC sollte aufgrund des erhöhten HCC-/CCA-Risikos ein regelmäßiges, genotypstratifiziertes Malignomscreening essenzieller Bestandteil des Managements sein.

Intrahepatische Schwangerschaftscholestase (ICP)

Zentrales Therapieziel ist die Linderung der mütterlichen Symptome und die Reduktion potenzieller fetaler Risiken.

Die Laborkontrollen erfolgen symptomorientiert, bei ausgeprägter Cholestase einschließlich Überwachung der Gerinnung und fettlöslichen Vitamine.

Auch in Unkenntnis der Gallensäurenkonzentration sollte bei klinischem Verdacht eine Therapie mit UDCA begonnen werden. Ergänzend sollten topische Maßnahmen, z.B. 2% Menthol-Creme auf Wasserbasis oder Dimetindenmaleatgel als Teil der Basistherapie angeboten werden. Bei persistierendem Pruritus kann in ausgewählten Fällen die Therapie mit Rifampicin erwogen werden. Eine Therapie mit Colestyramin und Dexamethason sollte nicht erfolgen. Der Entbindungszeitpunkt wird individuell unter Berücksichtigung der Gallensäuren festgelegt, und postpartal sind Kontrollen bis zur Normalisierung der Leberwerte erforderlich, da ein erhöhtes Risiko für spätere hepatobiliäre und metabolische Erkrankungen besteht.

Notizen

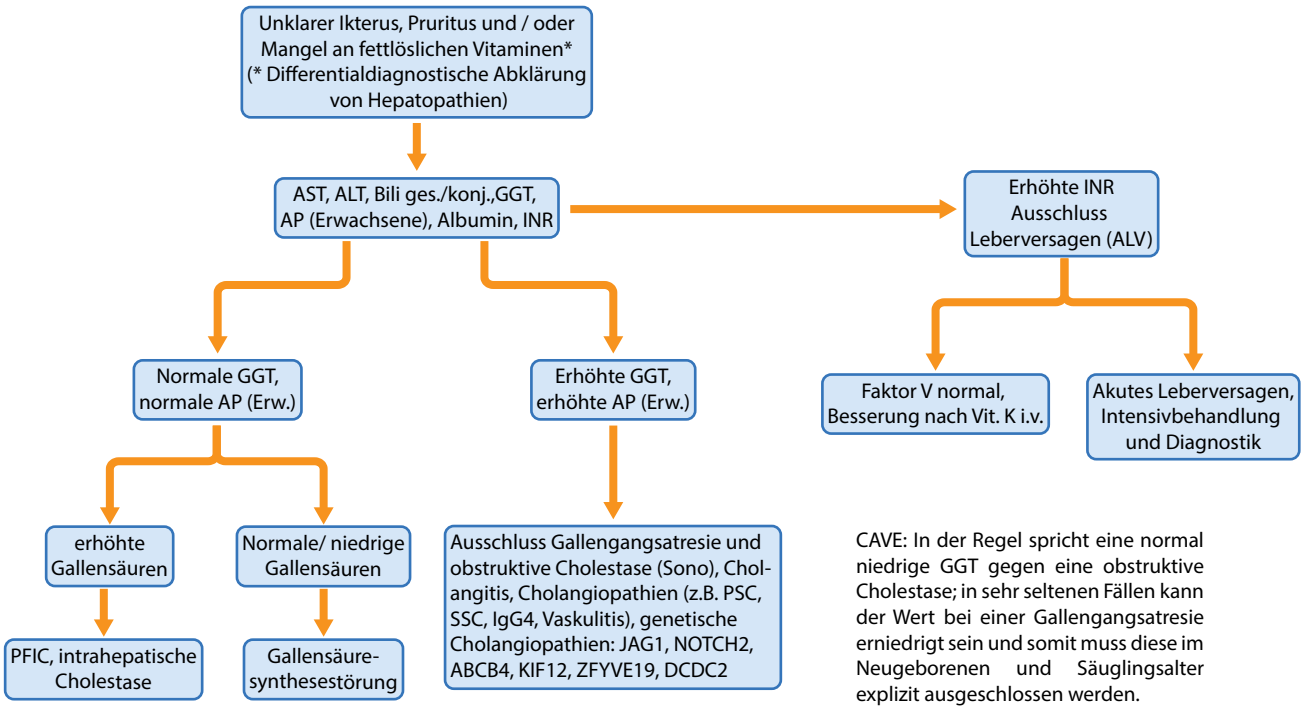


Abbildung 1: Flowchart differentialdiagnostisches Vorgehen bei Cholestase [Konsens]

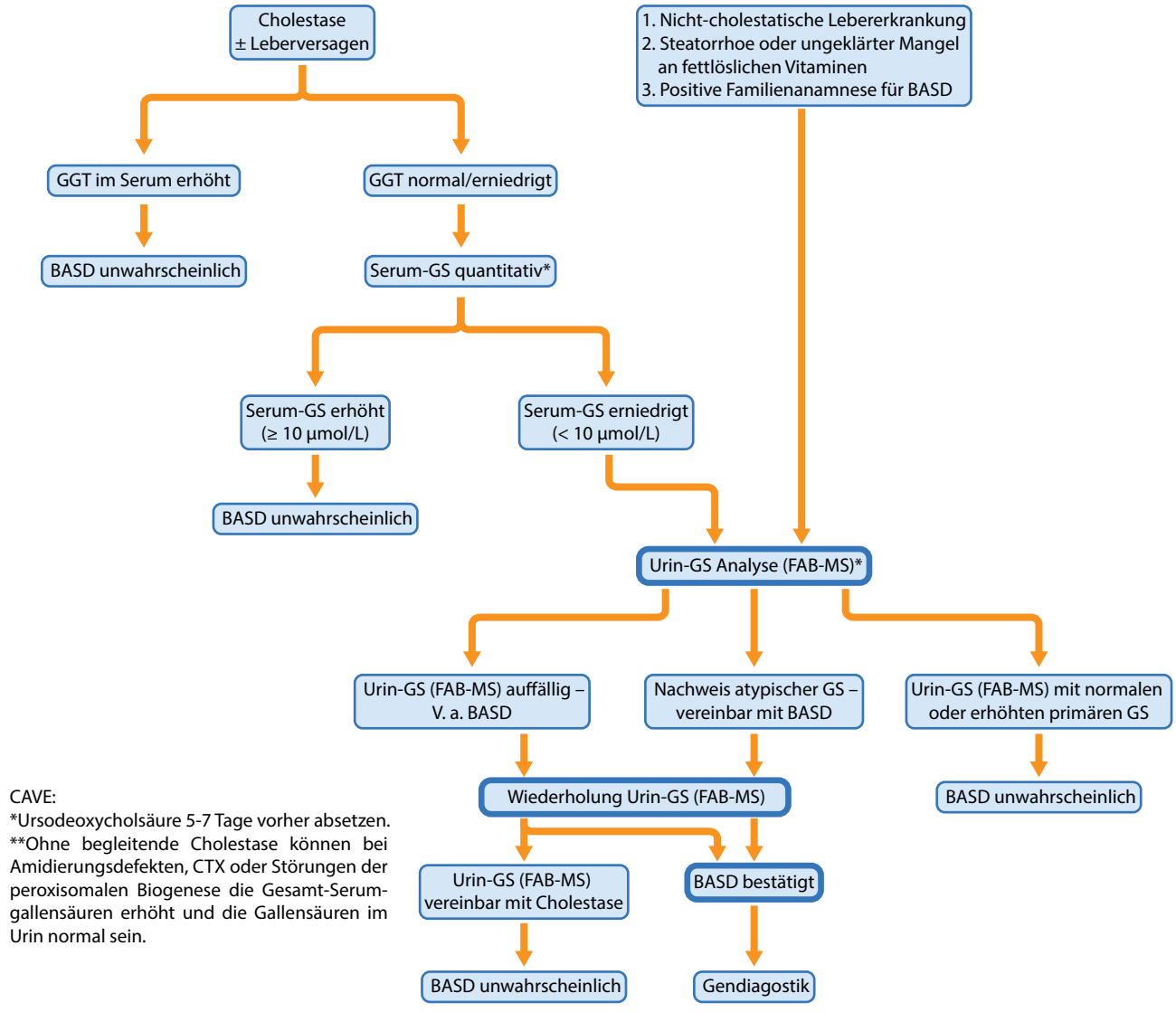


Abbildung 2: Diagnostik bei V. a. Gallensäuresynthesestörung

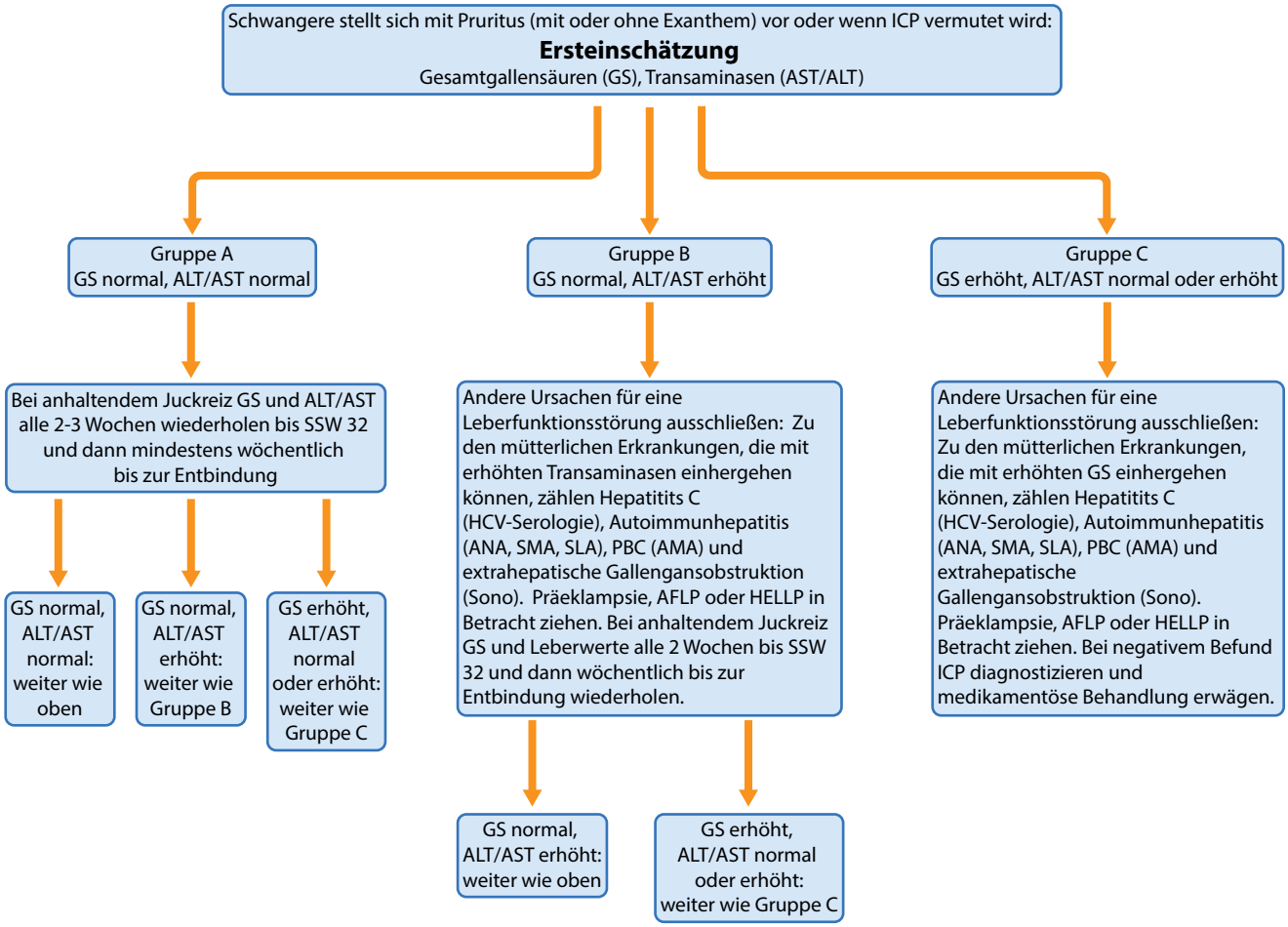


Abbildung 3: Abstimmung Risikostratifizierung bei Schwangeren mit Verdacht auf ICP [starker Konsens]

Notizen

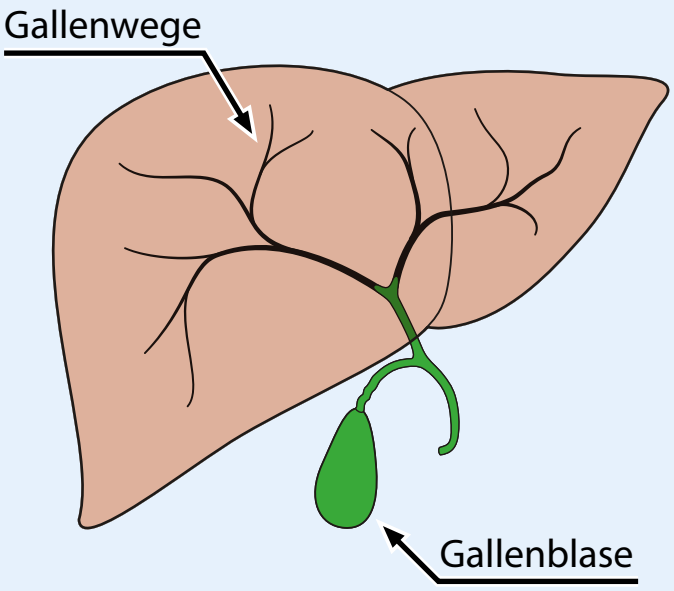
S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

LeiSe LebEr – Seltene Lebererkrankungen

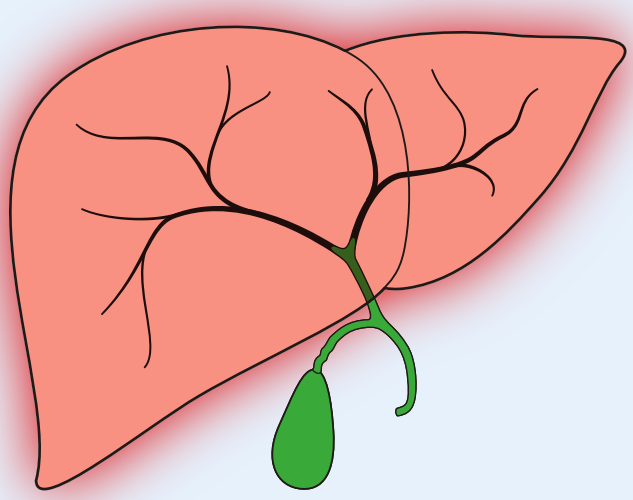
Autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter

Informationen für Patienten/-innen

Gesunde Leber

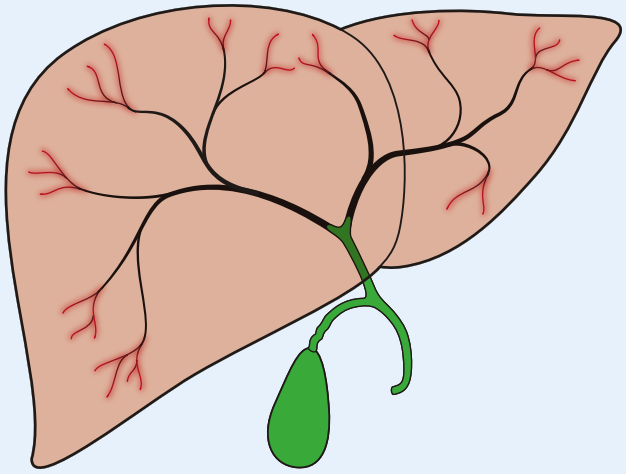


Autoimmune Hepatitis (AIH)



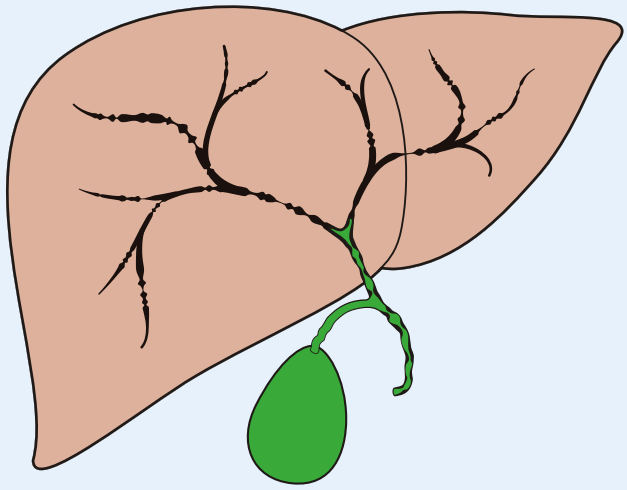
Entzündung des Lebergewebes

Primär biliäre Cholangitis (PBC)



Entzündung der kleinen Gallenwege

Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)



Vernarbungen der Gallenwege

Impressum. Autoren: Marcial Sebode, Ansgar W. Lohse, im Auftrag der Leitliniengruppe der S3 Leitlinie: "Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – Autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter". AWMF-Registernummer: 021 - 027. Kontakt: m.sebode@uke.de. Illustrationen: www.hegasy.de. Das dieser Kurzversion und der entsprechenden Leitlinie zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF21005 (LeiSe LebEr) gefördert. v01, 02-2026

Federführende Fachgesellschaft: DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

In Kooperation mit: ERN RARE-LIVER European Reference Network on Hepatological Diseases; DGKJ Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.; GPGE Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V.

Was sind autoimmune Lebererkrankungen?

- Autoimmune Lebererkrankungen sind chronisch-entzündliche Erkrankungen der Leber, bei denen das Immunsystem irrtümlich körpereigene Zellen angreift.
- Es werden in der Regel drei autoimmune Lebererkrankungen unterschieden, bei denen sich die Entzündungsreaktion gegen unterschiedliche zelluläre Bestandteile der Leber richtet.
- Bei der autoimmunen Hepatitis (AIH) richtet sich das Immunsystem gegen die Leberzellen.
- Die primär biliäre Cholangitis (PBC) betrifft die mikroskopisch kleinen Gallenwege in der Leber
- Bei der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) sind die größeren Gallenwege innerhalb und außerhalb der Leber betroffen.
- Neben diesen klassischen autoimmunen Lebererkrankungen gibt es noch die IgG4-assoziierte Cholangitis (IAC), eine Entzündung der größeren Gallenwege. Diese gehört zum Formenkreis der IgG4-assoziierten Erkrankung, bei der das Immunglobulin 4 (IgG4) erhöht ist und auch andere Organe entzündet sein können, wie z.B. die Bauchspeicheldrüse (Autoimmunpankreatitis Typ 1).
- Die autoimmunen Lebererkrankungen können ohne passende Therapie zu einer Leberschädigung führen. Das erste Stadium der Leberschädigung ist die Leberfibrose, also eine Bindegewebsvermehrung in der Leber, die sich unter optimaler Therapie zurückbilden kann. Bei einem Voranschreiten der Erkrankung kommt es zur Leberzirrhose, einer narbigen Umbildung mit Funktionseinschränkung der Leber. Hierdurch kann eine Lebertransplantation notwendig werden.
- Um das Voranschreiten der Leberschädigung zu überwachen, eignet sich eine Untersuchungsmethode namens transiente Elastographie (zum Beispiel FibroScan®). Dies ist eine schmerzfreie, äußerliche Untersuchung, die dem Ultraschall ähnelt, und bei der die Lebersteifigkeit gemessen wird: je steifer bzw. härter die Leber ist, umso ausgeprägter ist die Leberschädigung.

Was sind die wichtigsten Informationen zur autoimmunen Hepatitis (AIH)?

- Wenn die AIH erstmals diagnostiziert wird, ist sie von Mensch zu Mensch unterschiedlich weit fortgeschritten. Das Spektrum umfasst nur leicht erhöhte Leberwerte bis hin zu Betroffenen mit akutem Leberversagen. Ein Teil der Patientinnen und Patienten hat bereits bei der ersten Diagnosestellung eine Leberzirrhose, weil eine AIH oft erst nach Jahren erkannt wird.
- Es gibt keinen einzelnen Test, der für die Diagnose der AIH allein ausreichend ist.
- Wichtige Tests, die für die Diagnosestellung verwendet werden, erfolgen aus dem Blut. Dazu gehören Marker des Immunsystems, wie Autoantikörper (beispielsweise ANA oder anti-SMA) und das Immunglobulin G (IgG). Da es aber keinen eindeutigen Test für die AIH gibt, müssen anhand von Blutuntersuchungen auch andere Lebererkrankungen ausgeschlossen werden, wie beispielsweise eine Virushepatitis.
- Zu der Diagnose einer autoimmunen Hepatitis gehört auch immer eine Leberbiopsie. Hierbei wird mit einer Nadel ein kleines Stück von Lebergewebe entnommen und unter dem Mikroskop untersucht. Hierdurch lassen sich AIH-typische Entzündungen und Veränderungen im Lebergewebe erkennen oder ausschließen.
- Die AIH muss dauerhaft immunsuppressiv behandelt werden. Dies bedeutet, dass Medikamente eingesetzt werden, die das Immunsystem unterdrücken, damit es nicht mehr zur Leberentzündung führt.

- Zu Beginn der Therapie wird häufig Kortison eingesetzt, da es die Immunzellen, welche zur Leberentzündung führen, sehr schnell abbremsen kann. Gleichzeitig mit oder kurz nach dem Beginn von Kortison wird die langfristige Immunsuppression gestartet, in der Regel mit Azathioprin oder Mycophenolat-mofetil (MMF). Budesonid ist als Alternative zum Kortison zugelassen, aber bei starker Leberentzündung weniger wirksam und darf bei Zirrhose nicht gegeben werden.
- Das langfristige Ziel für die Therapie der AIH ist, eine Medikation zu finden, mit der die Leberentzündung gut kontrolliert ist, die Leberwerte im Normbereich sind und keine Nebenwirkungen auftreten. Bei gut eingestellter AIH ist die Lebenserwartung wie in der Allgemeinbevölkerung.
- Es kann ein Auslassversuch der medikamentösen Therapie versucht werden, wenn die Entzündung über circa 2 Jahre optimal kontrolliert ist und sich die Leberentzündung vollständig zurückgebildet hat. Allerdings kommt die Leberentzündung beim Großteil der Betroffenen im Laufe der Zeit zurück, sodass viele Menschen mit AIH eine lebenslange Therapie benötigen.
- In der Schwangerschaft und während der Stillzeit kann die Standardtherapie der AIH mit Azathioprin problemlos fortgeführt werden. Die Therapie mit Azathioprin ist für Kind und Mutter sicher. Ein größeres Risiko für Mutter und Kind stellt ein Schub der AIH in der Schwangerschaft dar. Bei einem Schub der AIH in der Schwangerschaft, der allerdings selten ist, wird Kortison eingesetzt. Häufiger treten Schübe der AIH eher nach der Schwangerschaft auf. MMF darf hingegen in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht eingesetzt werden, da es fruchtschädigend bzw. schädlich für den Säugling ist.

Was sind die wichtigsten Informationen zur primären biliären Cholangitis (PBC)?

- Die Diagnose kann gestellt werden, wenn die Leberwerte im Blut, die einen Gallestau anzeigen (vorrangig die alkalische Phosphatase, AP), dauerhaft erhöht sind und gleichzeitig PBC-typische Antikörper im Blut nachgewiesen werden (insbesondere antimitochondriale Antikörper, AMA). Nur bei unklaren Befunden ist eine Leberbiopsie für die Diagnose nötig.
- Bei einem geringen Anteil der Patientinnen und Patienten sind die PBC-spezifischen Antikörper nachweisbar ohne gleichzeitiges Vorliegen erhöhter Gallestauwerte. Es ist unklar, ob diese Konstellation eine frühe Form der PBC darstellt und ob im Verlauf die Gallestauwerte ansteigen werden. Solche Fälle sollten in einem erfahrenen Zentrum beraten werden.
- Die Standardtherapie der PBC erfolgt mit dem Medikament Ursodeoxycholsäure (UDCA). Dies ist eine Gallensäure, die die Entzündungen in den Gallenwegen abmildert. Die Therapie ist sehr gut verträglich und es sind keine langfristigen Nebenwirkungen bekannt. Selten wird die Therapie aufgrund von Magen-Darm-Problemen nicht vertragen.
- Die Therapie der PBC erfolgt lebenslang, da nach Absetzen der Therapie der Gallestau wieder eintritt und die Leber dadurch geschädigt wird.
- Wenn die Therapie einen ausreichenden Abfall der Laborwerte erreicht, die auf Gallestau hinweisen (vorrangig AP), haben Betroffene eine Prognose wie lebergesunde Personen. Ob die Therapie wirkt, muss nach 6-12 Monate anhand der Gallestauwerte im Blut überprüft werden.
- Wenn die Therapie mit UDCA nicht gut genug wirkt, ist es wichtig zu prüfen, ob eine sogenannte Zweitlinientherapie gestartet werden muss. Hier wird meist die Einnahme von UDCA fortgesetzt und ein zweites Medikament hinzugegeben. Bezafibrat wird eingesetzt,

weil es oft wirksam ist, obwohl es nicht offiziell spezifisch für diese Erkrankung zugelassen ist (so genannte Off-Label-Therapie). Zugelassene Zweitlinienmedikamente sind das Elafibranor und das Seladelpar.

- In seltenen Fällen, bei denen UDCA nicht vertragen wird, kann dieses abgesetzt und ein Zweitlinienmedikament einzeln gegeben werden.
- Juckreiz (Pruritus) ist ein häufiges Symptom bei PBC. Es gibt diverse Medikamente, die den Juckreiz erfolgreich behandeln können.
- Ein weiteres Symptom der PBC, aber auch der anderen autoimmunen Lebererkrankungen, kann Fatigue sein. Dieser Begriff beschreibt eine ausgeprägte Müdigkeit, die zu starker Antriebslosigkeit führt. Medikamentös kann dieses Symptom derzeit nicht verbessert werden, andere Maßnahmen können aber hilfreich sein. Hierzu gehören Lebensstilanpassungen, wie z.B. Strukturierungen des Tagesablaufs mit Phasen von körperlicher Aktivität und Ruhephasen. Andere Ursachen für Fatigue sollten ausgeschlossen werden, wie z.B. Schlafstörungen, Blutarmut (Anämie), Schilddrüsenerkrankungen oder eine Depression. Auch der Austausch mit anderen Patienten und Patientinnen zu Bewältigungsstrategien im Alltag kann hilfreich sein.

Was sind die wichtigsten Informationen zur primär sklerosierenden Cholangitis (PSC)?

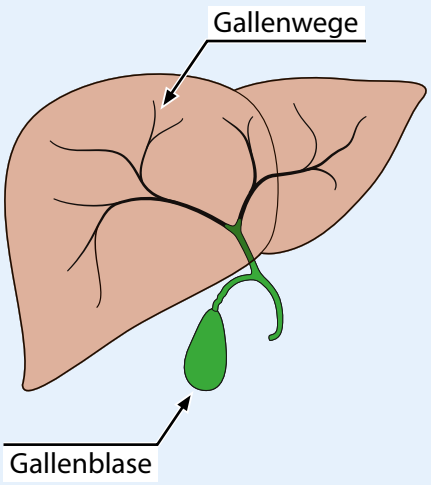
- Die Diagnose einer PSC wird durch eine besondere Art der Kernspintomographie (MRCP) gestellt. Hier ist ein typisches Muster der größeren Gallenwege erkennbar. Die Gallenwege sind abschnittsweise vernarbt und verengt, und vor den Engstellen sind die Gallenwege durch den Gallestau erweitert. Hierdurch entsteht eine perlschnur-artige Form der Gallenwege, die typisch für die PSC ist. Durch den Gallestau sind im Blut häufig auch die Laborwerte erhöht, die auf Gallestau hinweisen (AP, GGT).
- Bei eindeutigen Befunden ist eine Leberbiopsie für die PSC nicht notwendig.
- Häufig geht die PSC mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung einher, sodass beide Erkrankungen gleichzeitig oder nacheinander diagnostiziert werden. Wenn Menschen bereits eine entzündliche Darmerkrankung haben und dann auch die Gallestau-Werte ansteigen, sollte immer untersucht werden, ob auch eine PSC vorliegt.
- Zu Beginn des Jahres 2026 sind noch keine Medikamente für die PSC zugelassen, es wird jedoch an Arzneimitteln für PSC geforscht. Wenn neue Medikamente verfügbar werden, wird sich die Leitlinie in einem Update dazu äußern.
- Derzeit kann ohne Zulassung eine Therapie der PSC mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) durchgeführt werden (Off-Label-Therapie), wobei der Effekt der Therapie auf die Langzeitprognose unklar ist.
- Die Therapie von ausgeprägten Engstellen der vernarbten Gallenwege erfolgt mit einer endoskopischen Methode namens ERCP; hierbei kann ein kleiner Ballon die Engstelle des Gallenganges wieder aufdehnen.
- Juckreiz ist ein häufigeres Symptom von Patientinnen und Patienten mit PSC. Dieser kann mit Medikamenten behandelt werden. Wenn der Juckreiz durch einen Gallestau verursacht wird, kann dieser durch eine ERCP mit Aufdehnung der Gallenwege therapiert werden.
- Vorsorge ist ein wichtiger Aspekt für Patientinnen und Patienten mit PSC, da ein erhöhtes Risiko für Gallengangs- und Gallenblasenkrebs und Darmkrebs besteht. Hierzu gehört eine regelmäßige Bildgebung der Gallenwege in Form einer Ultraschalluntersuchung und/ oder MRCP, und wenn neben der PSC eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung vorliegt, auch alle 1-2 Jahre eine Darmspiegelung.

S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

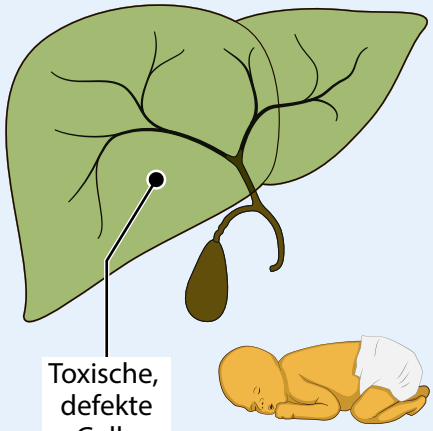
LeiSe LebEr – Seltene Lebererkrankungen

Genetisch-cholestatische Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter

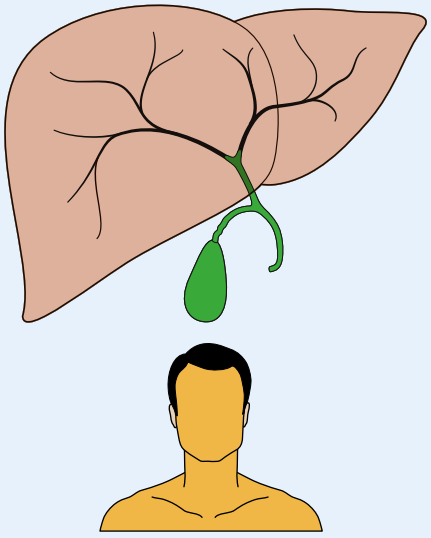
Gesunde Leber



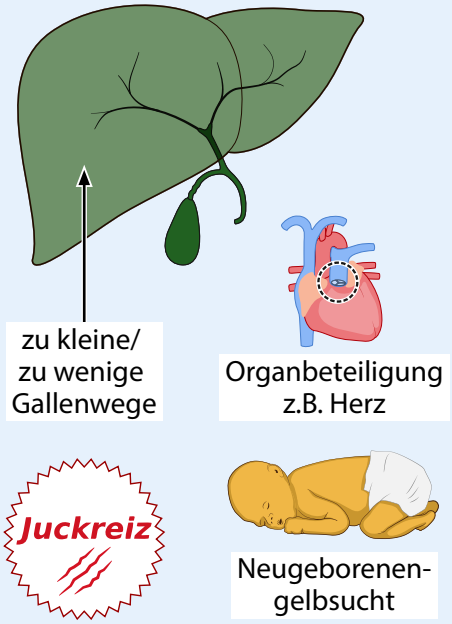
Gallensäure-Synthesestörungen



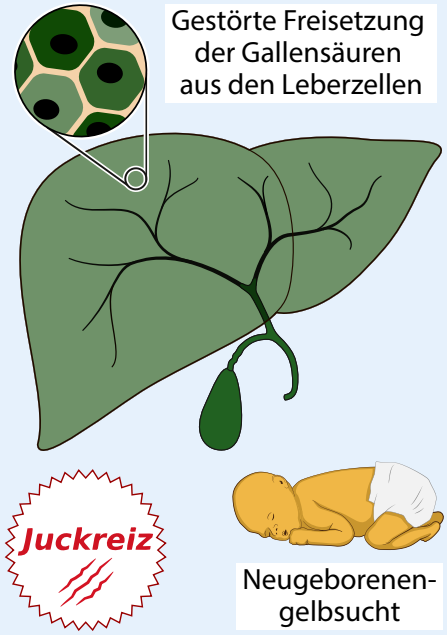
Bilirubin-Stoffwechselstörungen



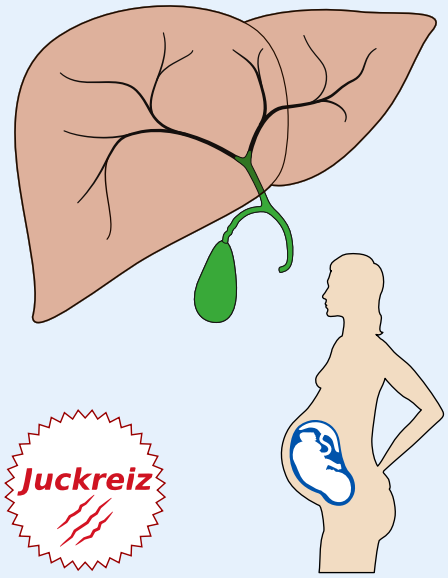
Alagille Syndrom



PFIC



Schwangerschafts-cholestase



Autoren: Christian Hudert, Philip Bufler. Im Auftrag der Leitliniengruppe der S3 Leitlinie: "Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – Genetisch-cholestatische Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter". AWMF-Registernummer: 021 - 027. Kontakt: christian.hudert@charite.de Illustrationen: www.hegasy.de. Das dieser Kurzversion und der entsprechenden Leitlinie zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF21005 (LeiSe LebEr) gefördert. v 01, 02-2026

Federführende Fachgesellschaft: DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

In Kooperation mit: ERN RARE-LIVER; DGKJ Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.; GPGE Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V.

Informationen für Patienten/-innen

Was sind genetisch-cholestatische Lebererkrankungen?

Genetisch-cholestatische Lebererkrankungen sind meist sehr seltene, erblich bedingte Erkrankungen, bei denen der Gallefluss in der Leber gestört ist (Cholestase).

Diese Erkrankungen können sich bereits im Neugeborenenalter, aber auch erst im Jugend- oder Erwachsenenalter zeigen.

Typische Beschwerden sind eine Gelbfärbung der Haut und der Augen durch erhöhte Bilirubinwerte (Ikterus), starker Juckreiz (cholestatischer Pruritus) und Gedeih- bzw. Ernährungsstörungen.

Unbehandelt besteht das Risiko für schwere Komplikationen, z. B. ein Vitamin-Mangel mit Blutungsrisiko (Vitamin K), oder eine fortschreitende Leberschädigung (Leberfibrose). Kann die Erkrankung nicht durch eine adäquate Therapie behandelt werden, kann es zu einer Leberzirrhose mit einer Einschränkung der Leberfunktion kommen. Es kann dann im Verlauf eine Lebertransplantation notwendig werden.

Bei bestimmten genetisch-cholestatischen Erkrankungen besteht ein erhöhtes Leberkrebsrisiko, so dass eine regelmäßige Kontrolle wichtig ist.

Unabhängig von einer spezifischen Therapie ist bei allen Patienten und Patientinnen mit Cholestase eine ausreichende Kalorienzufuhr und Versorgung mit fettlöslichen Vitaminen wichtig.

Es werden eine Vielzahl an Erkrankungsgruppen unterschieden:

Gallensäuresynthesestörungen sind sehr seltene, angeborene Stoffwechselerkrankungen, bei denen die Bildung normaler Gallensäuren in der Leber gestört ist.

Bilirubinstoffwechselstörungen sind angeborene Erkrankungen, bei denen der Körper den gelben Farbstoff Bilirubin nicht richtig verarbeiten oder ausscheiden kann.

Bei Menschen mit **Alagille-Syndrom** sind neben der Leber häufig auch Herz, Skelett, Augen und Gesichtszüge betroffen.

Bei der **progressiven familiären intrahepatischen Cholestase** (PFIC) sind typischerweise Störungen der Gallensäuresekretion aus der Leberzelle ursächlich.

Die **intrahepatische Schwangerschaftscholestase** ist eine vorübergehende Cholestase in der Schwangerschaft mit starkem Juckreiz, die sich nach der Entbindung wieder zurückbildet.

Was sind die wichtigsten Informationen zu den Gallensäuresynthesestörungen?

Gallensäuresynthesestörungen können unbehandelt zu schweren Komplikationen führen oder lebensbedrohlich sein, deshalb ist ein frühes Erkennen entscheidend.

Bei Verdacht auf die Erkrankung erfolgt die Diagnose über eine Analyse der Gallensäuren (Massenspektrometrie) im Blut oder Urin und über eine genetische Untersuchung.

Die Therapie besteht in der lebenslangen Gabe von funktionellen Gallensäuren (z.B. Cholsäure oder Chenodeoxycholsäure, je nach genetischem Defekt). Diese Medikamente unterdrücken die Bildung giftiger Gallensäure-Vorstufen und können so die Leber und andere Organe vor toxischen Schädigungen schützen.

Studien zeigen, dass bei früher und konsequenter Therapie eine schwere Schädigung der Leber verhindert, sowie ein gutes Gedeihen und eine deutlich bessere Prognose erreicht werden kann, oft ohne Lebertransplantation im weiteren Lebensverlauf.

Die Betreuung in einem spezialisierten Leberzentrum mit regelmäßigen Kontrollen ist wichtig, u.a. zur Früherkennung von Leberkrebs (Ultraschall- und Blutuntersuchungen helfen bei der Verlaufskontrolle).

Was sind die wichtigsten Informationen zu den Bilirubinstoffwechselstörungen?

Bilirubin entsteht beim normalen Abbau von roten Blutkörperchen und wird normalerweise in der Leber verarbeitet und über die Galle ausgeschieden.

Das häufigste sichtbare Zeichen bei den Bilirubinstoffwechselstörungen ist eine Gelbfärbung der Augen oder der Haut (Gelbsucht), die dauerhaft bestehen oder in Schüben auftreten kann. Die Leber selbst wird bei diesen Erkrankungen nicht geschädigt.

Manche Betroffene berichten über Müdigkeit, Bauchbeschwerden oder Konzentrationsprobleme, jedoch ist nicht immer klar, ob diese Symptome tatsächlich durch die Bilirubinerhöhung verursacht werden. Deshalb sollten solche Beschwerden immer ernst genommen und auch unabhängig davon ärztlich abgeklärt werden.

Die häufigste (betrifft ca. 3-8% aller Menschen) und harmloseste Form ist das Gilbert-Meulengracht-Syndrom, das bei vielen Menschen erst im Jugend- oder Erwachsenenalter auffällt. Dabei kommt es gelegentlich zu leicht erhöhten Bilirubinwerten und gelben Augen, besonders bei Stress, Fasten, Infekten, Flüssigkeitsmangel oder nach bestimmten Medikamenten.

Das sehr seltene Crigler-Najjar-Syndrom (weniger als 1 von 1.000.000 Menschen) ist deutlich schwerwiegender, vor allem Typ 1, der bereits kurz nach der Geburt zu stark erhöhten Bilirubinwerten führt. Ohne konsequente Behandlung kann Bilirubin das Gehirn schädigen, weshalb diese Patienten eine intensive und lebenslange medizinische Betreuung benötigen.

Die Formen Dubin-Johnson-Syndrom und Rotor-Syndrom sind sehr selten und gutartig. Betroffene haben neben der Gelbsucht (Ikterus) meist keine oder nur geringe Beschwerden.

Die Diagnose kann meist mit einfachen Blut- und Urintests gestellt werden. In manchen Fällen hilft eine genetische Untersuchung, um die Diagnose eindeutig zu sichern und weitere unnötige Untersuchungen, wie z.B. eine Leberbiopsie, zu vermeiden.

Die meisten Bilirubinstoffwechselstörungen benötigen keine spezielle Behandlung, sondern vor allem Aufklärung und Beruhigung. Eine Ausnahme ist das Crigler-Najjar-Syndrom, bei dem je nach Schweregrad eine Phototherapie (Bestrahlung mit blauem Licht) oder weitere spezielle Maßnahmen erforderlich sind.

Wichtig ist die Information über mögliche Medikamentenunverträglichkeiten, insbesondere beim Gilbert-Meulengracht-Syndrom, da einige wenige Arzneimittel schlechter vertragen werden können. Menschen sollten ihr Gilbert-Meulengracht-Syndrom deshalb bei Arztbesuchen immer angeben.

Was sind die wichtigsten Informationen zum Alagille Syndrom?

Das Alagille Syndrom ist eine seltene (ca. 1 von 30.000 – 45.000 Menschen), genetisch bedingte Multisystemerkrankung. Es wird autosomal-dominant vererbt (kann von einem Elternteil weitergegeben werden).

Die Diagnose wird aus einer Kombination aus klinischer Untersuchung, Bildgebung und molekulargenetischer Diagnostik gestellt.

Das Alagille Syndrom betrifft mehrere Organe gleichzeitig, vor allem Leber, Herz, Augen, Skelett, Nieren und Gefäße. Besonders die Beteiligung des Herzens bei ca. 90% der Menschen mit Alagille Syndrom (meist in Form einer Enge im Bereich des Ausgangs der rechten Herzhälfte) bedarf frühzeitig einer Mitbetreuung und ggf. Therapie durch Kinderherzspezialisten. Im Verlauf können sich belastende Hautfettknötchen bilden (Xanthome).

Die Ursache für den verminderten Gallenabfluss liegt in der unzureichenden Anlage der kleinen Gallengänge (zu klein, bzw. zu wenige) in der Leber. Die Ausprägung dieser Anlage ist individuell sehr variabel und erklärt die unterschiedliche Schwere der Lebererkrankung bei Menschen mit Alagille Syndrom.

Für die Therapie des Juckreiz sind neue, wirksame Medikamente zugelassen, welche die Wiederaufnahme der Gallensäuren hemmen und somit die Ausscheidung fördern (IBAT-Inhibitoren).

Bei Patienten mit schwerer Leberbeteiligung kann im Verlauf eine Lebertransplantation notwendig werden.

Aufgrund der Vielzahl an betroffenen Organen sollten Menschen mit Alagille Syndrom interdisziplinär in spezialisierten Zentren behandelt werden. Regelmäßige Kontrollen sind wichtig, da Komplikationen auch im Erwachsenenalter auftreten können.

Was sind die wichtigsten Informationen zur PFIC (progressive familiäre intrahepatische Cholestase)?

Die Galle kann bei PFIC nicht richtig gebildet oder ausgeschieden werden, wodurch sich Gallensäuren in der Leber anreichern und dort schädlich wirken. Dies führt im Verlauf häufig zu einer chronischen Lebererkrankung bis hin zur Leberzirrhose.

Es gibt mehrere Unterformen der PFIC, die sich durch das jeweils betroffene Gen und den Krankheitsmechanismus unterscheiden. Manche Formen beginnen bereits im Säuglingsalter, andere erst im Kindes- oder Erwachsenenalter, und sie unterscheiden sich auch darin, wie schnell die Erkrankung fortschreitet.

Eine spezielle PFIC-Form (PFIC Typ 3, auch LPAC-Syndrom genannt) ist mit einem erhöhten Risiko für Gallensteine verbunden, die bereits in jungen Jahren auftreten können und auch nach Entfernung der Gallenblase kann es erneut zur Steinbildung in den Gallenwegen kommen, die wieder Beschwerden machen.

Die Diagnosestellung erfolgt anhand der Krankengeschichte, typischer Laborbefunde, bildgebender Verfahren und einer genetischen Untersuchung, da sich die einzelnen PFIC-Formen klinisch ähneln können, aber unterschiedliche Verläufe und Behandlungsstrategien haben.

Für die Behandlung der PFIC sind neue, wirksame Medikamente zugelassen (IBAT-Inhibitoren), welche die Ausscheidung der Gallensäuren fördern und den Juckreiz verbessern können.

Bei bestimmten PFIC-Formen besteht ein erhöhtes Risiko für Leberkrebserkrankungen, insbesondere für Leberzellkrebs oder Gallengangskrebs. Deshalb sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen mit Bluttests und Ultraschall wichtig, auch wenn sich die Patienten klinisch stabil fühlen.

Eine besondere - und mildere - Unterform ist die benigne rekurrierende intrahepatische Cholestase (BRIC). Diese kommt frühestens ab der Pubertät vor. Bei der BRIC kommt es typischerweise zu wiederkehrenden Schüben von Gelbsucht und starkem Juckreiz, die für die Betroffenen sehr belastend sein können. Zwischen den Schüben ist die Leberfunktion in der Regel normal, und eine Leberzirrhose entwickelt sich nicht.

Die langfristige Betreuung von Patienten mit PFIC oder BRIC sollte in spezialisierten Zentren erfolgen, da die Erkrankungen selten sind, sich neue Therapieoptionen entwickeln und eine individuelle Risikoabschätzung – insbesondere im Hinblick auf Krankheitsverlauf und Komplikationen – entscheidend ist.

Was sind die wichtigsten Informationen zur ICP (intrahepatische Schwangerschafts-Cholestase)?

Leitsymptom der ICP ist ein oft sehr quälender Juckreiz, der typischerweise an Handflächen und Fußsohlen beginnt und sich auf den ganzen Körper ausbreiten kann. Etwa zehn Prozent der betroffenen Frauen entwickeln zusätzlich eine Gelbsucht. In schweren Fällen kann es zu einem Vitamin-K-Mangel mit erhöhter Blutungsneigung kommen.

Die ICP wird nicht zwingend vererbt, hat aber häufig eine genetische Mitursache . Bestimmte genetische Varianten, insbesondere in Genen, die auch bei der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase eine Rolle spielen, erhöhen das Risiko, in der Schwangerschaft eine Cholestase zu entwickeln.

Die Behandlung zielt in erster Linie auf die Linderung der mütterlichen Beschwerden und die Reduktion möglicher Risiken für das ungeborene Kind ab. Das Medikament Ursodeoxycholsäure wird empfohlen, da es den Juckreiz lindert und die Leberwerte verbessern kann. Es gilt während Schwangerschaft und Stillzeit als sicher.

Zusätzlich können unterstützende Maßnahmen wie kühlende Cremes oder Salben gegen den Juckreiz eingesetzt werden. Bei sehr ausgeprägtem und therapieresistentem Juckreiz kann in ausgewählten Einzelfällen eine zusätzliche Behandlung erforderlich werden.

Bei Frauen mit ICP besteht ein erhöhtes Risiko für einen Mangel an fettlöslichen Vitaminen (A, D, E und K). Eine gezielte Supplementierung kann notwendig sein, wobei insbesondere Vitamin A nicht überdosiert werden darf, da es dem ungeborenen Kind schaden kann.

Die Entscheidung über den optimalen Zeitpunkt der Entbindung erfolgt individuell, in enger Abstimmung zwischen der Schwangeren und dem betreuenden Ärzteteam.

Frauen haben nach einer ICP langfristig ein erhöhtes Risiko für Folgeerkrankungen, insbesondere für Gallensteine, andere Leber- und Gallenerkrankungen sowie Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus.

In ausgewählten Situationen kann eine genetische Beratung sinnvoll sein, etwa bei schweren oder wiederholten Verläufen, familiärer Häufung oder Cholestase außerhalb der Schwangerschaft, um das persönliche und familiäre Risiko besser einschätzen zu können.

Notizen

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

Juli 2026 – Version 4.0 – AWMF-Registernummer: 021 - 027

Autoren
Marcial Sebode*[1,2], Heike Bantel[3,2], Ulrich Baumann[4,2], Philip Bufler[5,2], Münevver Demir[6,2], Leona Dold[7,2], Verena Keitel-Anselmino[8], Reinhild Klein[9,2], Andreas E. Kremer[10,2], Petra Lynen Jansen[11], Michael Melter[12], Peter Schirmacher[13,2], Christoph Schramm[14,1,2], Martina Sterneck[1,2], Christian P. Strassburg[15,2], Christina Weiler-Normann[1,2], Ansgar W. Lohse*[1,2]
für die Autoren des DGVS Leitlinienkomitees/for the authors of the DGVS guideline committee

*Beide Autoren haben in gleicher Weise zur Erstellung des Manuskripts beigetragen

Collaborators
Christoph Berg, Ulrich Beuers, Andrea Briem-Richter, Tony Bruns, Gustav Buescher, Frank Dannel, Bastian Engel, Mireen Friedrich-Rust, Felix Goeser, Johannes Hartl, Jochen Herrmann, Niklas Heucke, André Hörning, Ludwig Horst, Christian Hudert, Susanne In der Smitten, Norman Junge, Marcin Krawczyk, Berit Kunze-Hullmann, Elke Lainka, Frank Lammert, Henrike Lenzen, Werner Johannes Mayet, Josef Menzel, Uta Merle, Christine Mundlos, Moritz Peiseler, Kristina Ringe, Burkhard Rodeck, C. Sarrazin, Sebastian Schulz-Jürgensen, Christiane Sokollik, Beate K. Straub, E. Sturm, Frank Tacke, Richard Taubert, Ingo van Thiel, Tobias Weismüller, Jens Martin Werner

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

Korrespondenzanschrift
Prof. Dr. med. Ansgar W. Lohse
I. Medizinische Klinik und Poliklinik
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
20251 Hamburg, Deutschland
E-Mail: alohse@uke.de

Institute

1. I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland
2. Europäisches Referenznetzwerk für seltene Lebererkrankungen (ERN RARE-LIVER)
3. Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland
4. Abteilung Kinderheilkunde II Pädiatr. Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland
5. Klinik für Pädiatrie m. S. Gastroenterologie, Nephrologie und Stoffwechselmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchowklinikum, Berlin, Deutschland
6. Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchowklinikum, Berlin, Deutschland
7. Zentrum für seltene Erkrankungen Bonn (ZSEB), Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland
8. Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg, Deutschland
9. Medizinische Klinik Innere Medizin II, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland
10. Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz
11. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Berlin, Deutschland
12. Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland
13. Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland
14. Martin Zeitz Centrum für Seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland
15. Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 5
Tabellenverzeichnis 9
Abbildungsverzeichnis 9
Zusammenfassung 10
Die neuen/modifizierten Empfehlungen auf einen Blick 12
1 Informationen zur Leitlinie 13
1.1 Herausgeber 13
1.2 Federführende Fachgesellschaft 13
1.3 Geltungsbereich und Zweck 14
1.4 Zielorientierung der Leitlinie 14
1.5 Versorgungsbereich 15
1.6 Anwenderzielgruppe/Adressaten 15
1.7 Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen 15
1.8 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften 15
1.9 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten 17
2 Methodologisches Vorgehen 20
2.1 Evidenzsynthese 20
2.2 Externe Begutachtung und Verabschiedung 22
2.3 Verbreitung und Implementierung 25
3 Redaktioneller Hinweis 27
3.1 Geschlechtsneutrale Formulierung 27
3.2 Partizipative Entscheidungsfindung 27
3.3 Besonderer Hinweis 27
1 Leitlinie – Diagnostik 28
1.1 Methodik und Qualitätsanforderung der serologischen Diagnostik 28
1.2 Serologische Diagnostik der Autoimmunen Hepatitis (AIH) 30
1.3 Weitere Auto-AK und neue Testmethoden bei der AIH 32
1.4 Serologische Klassifikation der AIH 33
1.5 Besonderheiten der serologischen Diagnostik der AIH im Kindes- und Jugendalter 33
1.6 Histopathologische Diagnose der AIH 33
1.7 Diagnostische Scores für die AIH 35
1.8 Diagnostik der primär biliären Cholangitis (PBC) 36
1.9 Serologische Diagnostik der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) 39
1.10 Vitamin D Mangel und Osteoporose 43
1.11 Nicht-invasive Bestimmung der Lebersteifigkeit mittels transienter Elastographie 45
1.12 Transiente Elastographie bei autoimmunen Lebererkrankungen 46
2 Leitlinie – Autoimmune Hepatitis (AIH) 48
2.1 Klinische Charakteristika und Epidemiologie der AIH 48
2.2 Therapieziele der AIH 48
2.3 Remissionsinduktion und Remissionserhaltung bei der AIH 51

2.4 Therapie der AIH – in speziellen klinischen Situationen 57
2.5 Nebenwirkungen der Therapie der AIH 60
2.6 Zweit- und Drittlinientherapie der AIH 61
2.7 Therapieauslassversuch bei der AIH 65
2.8 AIH und hepatozelluläres Karzinom (HCC) 66
3 Leitlinie – Primär biliäre Cholangitis (PBC) 68
3.1 Pathophysiologie und Epidemiologie der PBC 68
3.2 Diagnose der PBC 68
3.3 Klinische Charakteristika und Begleitsymptome bei PBC 70
3.4 Assoziation der PBC mit anderen immunologischen Erkrankungen 71
3.5 Therapie der PBC 72
3.6 Verlauf, Prognose und Überwachung der PBC 78
3.7 PBC-AIH Varianten-Syndrom 81
4 Leitlinie – Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) und IgG4-assoziierte Cholangitis (IAC) 83
4.1 Diagnose und Differentialdiagnose der PSC 83
4.2 Chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED) bei der PSC 90
4.3 Therapie der PSC 92
4.4 Verlaufskontrollen und Malignom-screening und -abklärung bei der PSC 98
4.5 Therapie von Symptomen und Komplikationen der PSC 105
4.6 Diagnostik der IAC 108
4.7 Therapie der IAC 111
4.8 Komplikationen IAC 112
5 Leitlinie – Autoimmune Lebererkrankungen während der Schwangerschaft 113
5.1 Schwangerschaft und AIH 113
5.2 Schwangerschaft und PBC 116
5.3 Schwangerschaft und PSC 117
5.4 Leberzirrhose und Schwangerschaft bei autoimmunen Lebererkrankungen 120
6 Leitlinie – Lebertransplantation 123
6.1 Lebertransplantation bei autoimmunen Lebererkrankungen 125
6.2 Lebertransplantation bei PBC 128
6.3 Lebertransplantation bei AIH 129
6.4 Lebertransplantation bei PSC 131
6.5 Besonderheiten der Lebertransplantation bei Kindern und Jugendlichen mit autoimmunen Lebererkrankungen 134
Literaturverzeichnis 137

Abkürzungsverzeichnis

6-MMP	6-Methyl-Mercaptopurin
6-TGN	6-Thioguanin-Nukleotid
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ACA	Anticentromer Antikörper
AFP	Alpha-Fetoprotein
AGA	American Gastroenterological Association
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AIH	Autoimmune Hepatitis
AILD	Autoimmune Liver Disease
AILE	Autoimmune Lebererkrankung
AIP	Autoimmunpankreatitis
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMA	Antimitochondriale Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
AP	Alkalische Phosphatase
APRI	AST to Platelet Ratio Index
APS	Autoimmunes-Polyglanduläres Syndrom
ASC	Autoimmune Sklerosierende Cholangitis
ASGPR	Asialoglykoproteinrezeptor
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area under the Curve
BCOADC-E2	Branched Chain 2-Oxo-Acid Dehydrogenase Complex E2
BDA	Biliodigestive Anastomose
BMI	Body Mass Index
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
c-ANCA	Antineutrophile cytoplasmatische Antikörper mit cytoplasmatischem Muster
CCA	Cholangiokarzinom
CD	Cluster of Differentiation
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CEUS	Contrast-Enhanced Ultrasound
CI	Confidence Interval
CK	Zytokeratin
CMV	Zytomegalievirus

CNI	Calcineurininhibitor
CRC	Colorectal Cancer
CREST	Calcinosis cutis- Raynaud’s phenomenon- Esophageal dysmotility- Sclerodactyly- Teleangiectasia
CT	Computertomographie
CYP	Cytochrome P450
DEXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry
DHC	Ductus hepatocholedochus
DHD	Ductus hepaticus dexter
DHS	Ductus hepaticus sinister
dsDNA	doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure
EBV	Epstein-Barr-Virus
E3BP	E3-Bindungsprotein
EASL	European Association for the Study of the Liver
ELF™-Test	Enhanced Liver Fibrosis-Test
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ERCP	Endoskopisch-Retrograde-Cholangio-Pankreatikographie
ERN RARE-LIVER	European Reference Network on Hepatological Diseases
FGF	Fibroblast Growth Factor
FISH	Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung
FNA	Feinnadelaspiration
FTCD	Formiminotransferase Cyclodeaminase
FUT	Fucosyltransferase
FXR	Farnesoid X Rezeptor
gGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
gp	Glykoprotein
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDV	Hepatitis-D-Virus
HE	Hepatische Enzephalopathie
HELLP	Haemolysis, Elevated liver enzyme levels, Low platelet count
HEp2	Human Epithelial cell line type 2
HPF	High Power Field
HIP1R/BSA	Human Huntingtin-Interacting Protein 1-Related Protein / Bovines Serum

HISORt	Histology, Imaging, Serology, Other organ involvement, Response to therapy
HK-1	Hexokinase 1
HLA	Humane Leukozyten- Antigene
IAC	IgG4-assoziierte Cholangitis
IAIHG	International Autoimmune Hepatitis Group
IBAT	Ileal Bile Acid Transporter
IFT	Indirekter Immunfluoreszenztest
Ig	Immunglobulin
INR	International Normalized Ratio
IPSCSG	International PSC Study Group
JC-Virus	John Cunningham Virus
KG	Körpergewicht
KLHL-12	Kelch-like-12
LC-1	Leber-Cytosol-Protein Typ 1
LDH	Lactatdehydrogenase
LDL	Low Density Lipoprotein
LeiSe LebEr	Leitlinien für Seltene Lebererkrankungen
LKM	Antikörper gegen Leber-Nieren-Mikrosomen
LM	Antikörper gegen Leber-Mikrosomen
LP	Antikörper gegen Leber-Pankreas-Antigen
LpX	Lipoprotein-X
LSM	Lebersteifigkeitsmessung
MARS	Molecular Adsorbents Recirculating System
MELD	Model of End Stage Liver Disease
mHAI	Modifizierter Hepatitis-Aktivitätsindex
MMF	Mycophenolat mofetil
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
MTX	Methotrexat
NNT	Number Needed to Treat
NRH	Nodulär regenerative Hyperplasie
OADC-E2	2-Oxo-Acid Dehydrogenasecomplex
OCA	Obeticholsäure
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie

pANCA	Antineutrophile cytoplasmatische Antikörper mit perinukleärem Muster
pANNA	Antinukleäre neutrophile Antikörper mit perinukleärem Muster
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PDC	Pyruvatdehydrogenasekomplex
PICO	Patient-Intervention-Comparison-Outcome
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor
PR3	Proteinase-3
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PTCD	Perkutane transhepatische Cholangiodrainage
rAIH / rPBC / rPSC	Rekurrente AIH / PBC / PSC
SCOPE	Sclerosing Cholangitis Outcomes in Pediatrics
SE	Standard-Exception
SGA	Small for Gestational Age
SLA	Antikörper gegen lösliches Leberantigen
SLE	Systemischer Lupus Erythematodes
SMA	Antikörper gegen glatte Muskulatur
SSC	Sekundär sklerosierende Cholangitis
SSW	Schwangerschaftswoche
TE	Transiente Elastographie
TNF	Tumornekrosefaktor
TPMT	Thiopurin-S-Methyltransferase
tRNA(Ser)Sec	Selenocysteine tRNA
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UDCA	Ursodeoxycholsäure
UGT	UDP-Glucuronosyltransferase
ULN	Upper Limit of Normal
VAS	Visuelle Analogskala
VCTE	Vibration Controlled Transient Elastography
WB	Western Blot

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Steuergruppe 17
Tabelle 2: Mitglieder der Leitliniengruppe 18
Tabelle 3: Schema zur Graduierung von Empfehlungen 20
Tabelle 4: Einteilung der Konsensstärke 22
Tabelle 5: Übersicht der bei Lebererkrankungen nachweisbaren Autoantikörper und ihre Nachweisverfahren 28
Tabelle 6: Update der serologischen Kriterien [Galaski 2021][8] vom vereinfachten Diagnosescore [Hennes 2008][76] der AIH 36
Tabelle 7: Mögliche assoziierte Autoimmunerkrankungen bei AIH, PBC und PSC [starker Konsens] 41
Tabelle 8: Definitionen der Remission und des Therapieansprechens der AIH [starker Konsens] 49
Tabelle 9: Monitoring und Dosierungsvorschläge bei AIH nach Einleitung der Erstlinientherapie (individuelle Prüfung und Anpassung erforderlich) [Konsens] 57
Tabelle 10: Auswahl von Drittlinientherapien der AIH 64
Tabelle 11: Formen der sklerosierenden Cholangitis und Assoziation mit Erkrankungen 83
Tabelle 12: Verlaufskontrollen und Überwachungsuntersuchungen bei der PSC 99
Tabelle 13: Mangel und Substitution von fettlöslichen Vitaminen bei der PSC [Di Giorgio 2019, Send 2020] [564, 710] 107
Tabelle 14: In der Schwangerschaft grundsätzlich mögliche und kontraindizierte Therapeutika der AIH 114

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Methodik der internationalen GRADE Working Group (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [modifiziert Schünemann 2013][7] 21
Abbildung 2: Flussdiagramm Diagnostik AIH 29
Abbildung 3: Flussdiagramm Diagnostik der cholestatischen autoimmunen Lebererkrankungen PBC und PSC 38
Abbildung 4: Entscheidungsbaum für die Therapie der AIH [starker Konsens] 56
Abbildung 5: Diagnosekriterien für die IgG4-assoziierte Cholangitis in Überlappung zur Autoimmunpankreatitis Typ 1[716] 110

Zusammenfassung

Autoimmune Lebererkrankungen sind zwar entsprechend der EU-Definition mit einer Prävalenz von < 50 / 100.000 Einwohnern Seltene Erkrankungen, aber unter den seltenen Lebererkrankungen wiederum die häufigsten. Somit besteht ein hoher Bedarf einer standardisierten Diagnostik und effektiven Therapie dieser Erkrankungen. Diesem Anspruch versucht diese Leitlinie in Form von klaren klinischen Handlungsempfehlungen für eine breite medizinische Versorgung gerecht zu werden. Alle autoimmunen Lebererkrankungen sind chronische Erkrankungen. Während die primär biliäre Cholangitis (PBC) sich praktisch ausschließlich im Erwachsenenalter manifestiert, tritt die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) und die autoimmune Hepatitis (AIH) manchmal auch schon im frühen Kindes- und Jugendalter auf. Deshalb legt diese Leitlinie auch einen besonderen Fokus auf die Verzahnung von pädiatrischer und adulter Hepatologie und die Phase der Transition. Ein weiterer Anspruch bei der Leitlinienerstellung lag darin, erstmalig für seltene Lebererkrankungen das S3-Niveau einer Leitlinie zu erreichen. Da kürzlich zunehmend randomisiert-kontrollierte Studien und Metaanalysen zu autoimmunen Lebererkrankungen publiziert worden sind, konnte dieser Anspruch, trotz der Seltenheit der Erkrankungen, zumindest teilweise erreicht werden.

Die Diagnostik autoimmuner Lebererkrankungen ist eine Herausforderung. Dies liegt unter anderen an mangelnder Standardisierung diagnostischer Tests, beispielsweise für die Autoimmunserologie bedingt durch unterschiedliche Testsysteme auf dem Markt mit unterschiedlichen Grenzwerten, oder bedingt durch subjektive Fehlinterpretationen wie bei der Befundung von Gallenwegsveränderungen in der MRCP (Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie). Hinzukommend liegt für die Mehrzahl der AIH-Patienten kein einzelner spezifischer diagnostischer Test vor, sodass die Diagnose auf der klinischen Beurteilung, ergänzt durch Scores mit u.a. Ausschluss von Differentialdiagnosen beruht. Fehldiagnosen sind wahrscheinlich in Bezug auf autoimmune Lebererkrankungen häufiger als angenommen. Dennoch sind diverse der aufgeführten Schwachstellen der Diagnostik in jüngeren Studien adressiert worden, die in dieser Leitlinie hervorgehoben werden.

Die AIH ist unter den autoimmunen Lebererkrankungen sicherlich die wandlungsfähigste Erkrankung. Sie besitzt ein breites Manifestationsspektrum, von milden, asymptomatischen Leberwerterhöhungen bis hin zum akuten Leberversagen. Auch die klinischen Verläufe unter Therapie, von schneller Remissionsinduktion mit nachfolgender steroidfreier immunsuppressiver Monotherapie bis hin zum Versagen einer Drittlinientherapie mit der Notwendigkeit einer Lebertransplantation, könnten kaum unterschiedlicher sein. Hierin besteht auch die besondere klinische Herausforderung bei der AIH: die unterschiedlichen Situationen zu erfassen und individualisiert angemessen zu therapieren. Aus Patientensicht hat sicherlich eine steroidfreie Therapie die höchste Priorität, die aktuell, bis zur Etablierung moderner selektiver Therapieansätze, nur durch eine Optimierung der Standardtherapie erreicht werden kann. Die Standardtherapie war nämlich in der Vergangenheit häufiger als von Experten allgemein angenommen von Nebenwirkungen und Nicht-Erreichen einer Remission geprägt.

Die Diagnose einer PBC hingegen kann in der Regel vergleichsweise einfach durch den Nachweis spezifischer Autoantikörper, vorrangig AMA (antimitochondriale Antikörper), in Verbindung mit einer Erhö-

hung der laborchemischen Cholestasemarker nach Ausschluss eines mechanischen Galleabflusshindernisses diagnostiziert werden. Wichtig ist, nicht nur bei Frauen im mittleren bis höheren Alter an die PBC zu denken, sondern auch bei jüngeren Patientinnen im Alter von 30 bis 40 Jahren, und insbesondere auch bei Männern. Junges Alter und männliches Geschlecht gelten als Risikofaktoren für einen progressiven Verlauf der PBC, wobei sich bei Männern sehr wahrscheinlich auch die häufig verzögerte Diagnostik auf die Prognose auswirkt. Der Standard der Therapie ist weiterhin Ursodeoxycholsäure (UDCA). Welche Rolle Zweitlinientherapien für Patienten mit unzureichendem laborchemischem Ansprechen auf UDCA spielen, ist nach der kürzlichen Neuzulassung von Elafibranor und Seladelpar und in Anbetracht der Option einer off-label Therapie mit Bezafibrat noch nicht geklärt.

Zur Abklärung einer unklaren cholestatischen Lebererkrankung gehört die Cholangiographie, meist als MRCP. Sie ist auch Standardverfahren zur Diagnosestellung einer PSC. Dies gilt insbesondere für Patienten mit einer Colitis. Die PSC stellt unter den autoimmunen Lebererkrankungen die Erkrankung dar, die bei einem Teil der Patienten einen sehr ernsten Verlauf annehmen kann, sei es in Form eines Cholangiokarzinoms, oder sei es mit progressiven Gallengangsveränderungen und fortschreitender Leberzirrhose, die eine Lebertransplantation notwendig machen. Es steht aktuell (Stand Anfang 2026) keine gesichert prognoseverbessernde medikamentöse Therapie zur Verfügung. Deswegen sollen PSC-Patienten rechtzeitig in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden. Die gefürchteten mit der PSC assoziierten Malignome des biliäre Systems und des Kolons machen entsprechende Screening- und Vorsorgeuntersuchungen notwendig.

Besondere klinischen Situationen für Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen stellen das Eintreten einer Schwangerschaft und das Szenario einer Lebertransplantation dar. Das Vorliegen einer autoimmunen Lebererkrankungen soll *per se* nicht dazu führen, von einer Schwangerschaft abzuraten. Bei der AIH muss bei nicht abgeschlossener Familienplanung die immunsuppressive Therapie entsprechend geplant werden und teratogene Medikamente dürfen bei Kinderwunsch nicht gegeben werden. Die meisten Erfahrungen liegen bei der AIH und Schwangerschaft für Azathioprin vor, das während der gesamten Schwangerschaft wie auch während des Stillens genommen werden kann. Für das Szenario einer Lebertransplantation bei autoimmunen Lebererkrankungen sollten folgenden Besonderheiten bedacht werden. Zum einen können krankheitsspezifische Indikationen für eine Lebertransplantation vorliegen, wie beispielsweise Pruritus oder rezidivierende Cholangitiden, zum anderen kommt es in einem relevanten Anteil der Patienten nach Lebertransplantation zu einer Rekurrenz der Grunderkrankung.

Die neuen/modifizierten Empfehlungen auf einen Blick

3.2 Diagnose der PBC

Empfehlung 3.2 **modifiziert 2026**

Eine Leberbiopsie sollte zur Diagnosestellung nicht routinemäßig erfolgen. Sie sollte erfolgen, wenn

a) die Diagnose unklar bleibt, weil PBC-spezifische Antikörper fehlen oder
b) wenn bei unzureichendem Therapieansprechen oder Krankheitsprogression eine koexistente Lebererkrankung vermutet wird, wie eine steatotische Lebererkrankung, oder ein Variantensyndrom einer PBC mit AIH.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Berg et al. 1982[1], Nakanuma et al. 2010[2], Kakuda et al. 2013[3], Corpechot et al. 2013[4], Nakanuma et al. 2014[5]

3.6 Verlauf, Prognose und Überwachung der PBC

Empfehlung 3.15 **modifiziert 2026**

Patienten mit einer durch PBC bedingten Leberzirrhose sollen entsprechend der nationalen Leitlinie zum HCC regelmäßig gescreent werden.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Bitzer et al. 2024[6]

1 Informationen zur Leitlinie

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

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

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

Die bereits upgegradete und einmal aktualisierte S3-Leitlinie „Autoimmune Lebererkrankungen“ (AILE) konnte im Februar 2025 sowie im Oktober 2025 publiziert werden; die neuerstellte S3-Leitlinie „Genetische Cholestasesyndrome“ (GCS) wurde ebenfalls im Oktober 2025 veröffentlicht.

In diesem Schritt erfolgt nun das *2. Update der S3-Leitlinie „Autoimmune Lebererkrankungen“ (AILE)*.

Im abschließenden Schritt folgt dann noch das 1. Update der S3-Leitlinie „Genetische Cholestasesyndrome“ (GCS).

1.1 Herausgeber

1.2 Federführende Fachgesellschaft

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

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

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

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

1.3 Geltungsbereich und Zweck

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

Daher wurde seit 2022 im Rahmen des geförderten Innovationsfondprojektes “Entwicklung oder Weiterentwicklung ausgewählter medizinischer Leitlinien, für die in der Versorgung besonderer Bedarf besteht“ die Leitlinie AILE aktualisiert und auf S3-Niveau angehoben. Im Februar 2025 konnte schließlich erstmals die S3-Leitlinie Seltene Lebererkrankungen – Autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter (LeiSe LebEr) publiziert werden. Bereits im Oktober desselben Jahres folgte das erste Update. Die Leitlinie umfasst die Diagnostik und die Therapie von autoimmunen Lebererkrankungen wie der autoimmunen Hepatitis (AIH), primär biliäre Cholangitis (PBC), primär sklerosierenden Cholangitis (PSC), IgG4-assoziierten Cholangitis (IAC) und varianter Syndrome. Weiterhin werden die Themen Lebertransplantation sowie Schwangerschaft thematisiert. Ein Schwerpunkt liegt dabei auf dem Thema Transition.

In diesem Update der Leitlinie werden nun die genannten Themen aktualisiert, um die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse und klinischen Erfahrungen abzubilden.

1.4 Zielorientierung der Leitlinie

Ziel der Leitlinie ist eine verbesserte Diagnostik und Therapie von Patienten mit seltenen Lebererkrankungen zu gewährleisten.

Dabei soll sie in der (kinder-)chirurgischen, endoskopischen, gastroenterologischen, hausärztlichen, humangenetischen, internistischen, pädiatrischen, pathologischen, bildgebenden, labormedizinischen, rheumatologischen und transplantationsmedizinischen Praxis einfach anwendbar sein.

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

Da viele der Erkrankungen sowohl im Kindesalter als auch im Erwachsenenalter auftreten, erfolgte in der Erstellung dieser Leitlinie eine enge Zusammenarbeit zwischen pädiatrischer und adulter Hepatologie, was sich u.a. in der überwiegend anteilsmäßig gleichen Besetzung von Arbeitsgruppenleitungen widerspiegelt. Dabei wird ein besonderer Fokus auf die Transitionsmedizin gelegt.

Patientenzielgruppe sind Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen jeden Alters.

1.5 Versorgungsbereich

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

1.6 Anwenderzielgruppe/Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an folgende an der Diagnostik und Therapie beteiligte Berufsgruppen:

(Kinder-)Chirurgen, Endoskopiker, Gastroenterologen, Humangenetiker, Internisten, Kinder- und Jugendmediziner, Pathologen, Radiologen, Labormediziner, Rheumatologen und Transplantationsmediziner sowie an Patientenvertreter, Betroffene und Angehörige und dient zur Information für Leistungserbringer (Krankenkassen, Rentenversicherungsträger) sowie für Krankenpflegekräfte und Mitarbeitende, die in anderen Bereichen des Gesundheitswesens in der Betreuung von Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen tätig sind.

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM), die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) und die Gesellschaft für Transitionsmedizin e.V. (GfTM) wurden 2022 zur Mitarbeit eingeladen, haben jedoch eine Beteiligung abgesagt. Dennoch halten wir die Leitlinie auch für Allgemeinmediziner, Transitionsmediziner und Gynäkologen für relevant.

1.7 Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

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

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

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

1.8 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften

- **Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM)**
  J. Menzel (Ingolstadt), M. Friedrich-Rust (Frankfurt am Main)
- **Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV)**
  J. M. Werner (Regensburg)
- **Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren e.V. (DGE-BV)**

T. Weismüller (Berlin)

- **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)**
  M. Sebode (Hamburg), C. Sarrazin (Wiesbaden)
- **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)**
  U. Baumann (Hannover), A. Briem-Richter (Hamburg), P. Bufler (Berlin), C. Hudert (Berlin), E. Lainka (Essen), M. Melter (Regensburg), B. Rodeck (Osnabrück), S. Schulz-Jürgensen (Hamburg), E. Sturm (Tübingen)
- **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendchirurgie e.V. (DGKJCH)**
- **Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL)**
  R. Klein (Tübingen)
- **Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)/Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. (BDP)**
  P. Schirmacher (Heidelberg), B. K. Straub (Mainz)
- **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e.V. (DGRh)**
  W. J. Mayet (Sande)
- **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS)**
  H. Bantel (Hannover), C. Berg (Tübingen), U. Beuers (Amsterdam), T. Bruns (Aachen), G. Buescher (Hamburg), M. Demir (Berlin), L. Dold (Bonn), B. Engel (Hannover), F. Goeser (Troisdorf), J. Hartl (Hamburg), N. Heucke (Magdeburg), A. Hörning (Erlangen), L. Horst (Hamburg), V. Keitel-Anselmino (Magdeburg), M. Krawczyk (Essen), A. Kremer (Zürich), F. Lammert (Hannover), H. Lenzen (Hannover), U. Merle (Heidelberg), M. Peiseler (Berlin), C. Schramm (Hamburg), M. Sebode (Hamburg), M. Sterneck (Hamburg), C. Strassburg (Bonn), F. Tacke (Berlin), R. Taubert (Hannover), C. Weiler-Normann (Hamburg)
- **Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für Medizinische Radiologie e.V. (DRG)**
  K. Ringe (Hannover)
- **Deutsche Transplantationsgesellschaft e.V. (DTG)**
  C. P. Strassburg (Bonn), M. Melter (Regensburg)
- **Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)**
- **Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V. (GPGE)**
  U. Baumann (Hannover), A. Briem-Richter (Hamburg), P. Bufler (Berlin), C. Hudert (Berlin), C. Sokollik (Bern), N. Junge (Hannover), M. Melter (Regensburg), S. Schulz-Jürgensen (Hamburg), E. Sturm (Tübingen)
- **Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie e.V. (GPR)**
  J. Herrmann (Hamburg)

Im Rahmen des Einladungsverfahrens wurde mit dem Eiverständnis zur Mitarbeit die Zustimmung zur Regelung zur Sekundärverwertung der DGVS eingeholt.

Die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendchirurgie e.V. (DGKJCH) und die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH) waren nicht unmittelbar durch Vertreter an der Überarbeitung der

Leitlinie aktiv beteiligt. Sie haben jedoch die finale Version sorgfältig geprüft, freigegeben und unterstützen die Leitlinie ausdrücklich als verantwortliche Fachgesellschaften.

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM) wurde 2022 zur Mitarbeit an der Leitlinie eingeladen, konnte das Leitlinienvorhaben aber auf Grund personeller Engpässe nicht unterstützen. Auch die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) sowie die Gesellschaft für Transitionsmedizin e.V. (GfTM) sagten ihre Teilnahme an dem Leitlinienvorhaben ab.

1.9 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten

- **Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) e.V.**
  C. Mundlos (Berlin)
- **Deutsche Leberhilfe**
  I. van Thiel (Köln)
- **Arbeitskreis PSC der DCCV e.V.**
  S. In der Smitten (Berlin), F. Dannel (Berlin)
- **Verein Leberkrankes Kind e.V.**
  Berit Kunze-Hullmann (Essen)

Neben der Steuergruppe (*Tabelle 1*) wurden sechs Arbeitsgruppen (AGs) gebildet, die von zwei bis vier AG-Leitenden unterschiedlicher Fachrichtungen geleitet wurden (*Tabelle 2*). In den AGs arbeiteten neben Gastroenterologen, Chirurgen, Endoskopiker, Internisten, Kinder- und Jugendmediziner, Labormediziner, Pathologen, Radiologen, Rheumatologen und Transplantationsmediziner mit.

Tabelle 1: Steuergruppe

Name	Ort	Zuständigkeit
U. Baumann	Hannover	GPGE, DGKJ
P. Bufler	Berlin	GPGE, DGKJ
L. Dold	Bonn	DGVS
C. Hudert	Berlin	GPGE, DGKJ
M. Krawczyk	Essen	DGVS
F. Lammert	Hannover	DGVS
A. W. Lohse	Hamburg	DGVS
P. Lynen	Berlin	DGVS
C. Mundlos	Berlin	ACHSE e.V.
B. Rodeck	Osnabrück	DGKJ
C. Sarrazin	Wiesbaden	DGIM
C. Schramm	Hamburg	DGVS
S. Schulz-Jürgensen	Hamburg	GPGE, DGKJ
M. Sebode	Hamburg	DGIM, DGVS

C. P. Strassburg	Bonn	DGVS, DTG
E. Sturm	Tübingen	GPGE, DGKJ
F. Tacke	Berlin	DGVS
I. van Thiel	Köln	Deutsche Leberhilfe

Tabelle 2: Mitglieder der Leitliniengruppe

AG 1: Serologie, Pathologie und assoziierte Autoimmunerkrankungen	AG-Leitung	L. Dold, Bonn (DGVS) R. Klein, Tübingen (DGKL) P. Schirmacher, Heidelberg (DGP, BDP) C. Strassburg, Bonn (DGVS, DTG)
	AG-Mitglieder	F. Goeser, Bonn (DGVS) E. Lainka, Essen (DGKJ) W. Mayet, Sande (DGRh) B. Straub, Mainz (DGP, BDP) R. Taubert, Hannover (DGVS)
AG 2: Autoimmune Hepatitis (AIH)	AG-Leitung	U. Baumann, Hannover (GPGE, DGKJ) M. Sebode, Hamburg (DGIM, DGVS)
	AG-Mitglieder	A. Briem-Richter, Hamburg (GPGE, DGKJ) B. Engel, Hannover (DGVS) A. Hörning, Erlangen (DGVS) F. Tacke, Berlin (DGVS) R. Taubert, Hannover (DGVS) I. van Thiel, Köln (Deutsche Leberhilfe)
AG 3: Primär biliäre Cholangitis (PBC)	AG-Leitung	H. Bantel, Hannover (DGVS) A. Kremer, Zürich (DGVS)
	AG-Mitglieder	T. Bruns, Aachen (DGVS) J. Hartl, Hamburg (DGVS) U. Merle, Heidelberg (DGVS) I. van Thiel, Köln (Deutsche Leberhilfe)
AG 4: Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	AG-Leitung	V. Keitel-Anselmino, Magdeburg (DGVS) C. Schramm, Hamburg (DGVS)
	AG-Mitglieder	U. Beuers, Amsterdam (DGVS) G. Buescher, Hamburg (DGVS) P. Bufler, Berlin (GPGE, DGKJ) J. Herrmann, Hamburg (GPR) N. Heucke, Magdeburg (DGVS) S. In der Smitten, Berlin (PSC der DCCV) H. Lenzen, Hannover (DGVS) J. Menzel, Ingolstadt (DEGUM) K. Ringe, Hannover (DRG)

		C. Sokollik, Bern (GPGE) T. Weismüller, Berlin (DGE-BV)
AG 5: Autoimmune Lebererkrankungen während der Schwangerschaft	AG-Leitung	M. Demir, Berlin (DGVS) C. Weiler-Normann, Hamburg (DGVS)
	AG-Mitglieder	C. Berg, Tübingen (DGVS) C. Mundlos, Berlin (ACHSE e.V.) M. Peiseler, Berlin (DGVS)
AG 6: Lebertransplantation bei autoimmunen Lebererkrankungen	AG-Leitung	M. Melter, Regensburg (GPGE, DGKJ, DTG) M. Sterneck, Hamburg (DGVS)
	AG-Mitglieder	F. Dannel, Berlin (PSC der DCCV) M. Friedrich-Rust, Frankfurt am Main (DEGUM) N. Junge, Hannover (GPGE) J. M. Werner, Regensburg (DGAV)
AG übergreifend		L. Horst, Hamburg (DGVS) C. Hudert, Berlin (GPGE, DGKJ) M. Krawczyk, Essen (DGVS) B. Kunze-Hullmann, Griesheim (Verein Leberkrankes Kind) F. Lammert, Hannover (DGVS) P. Lynen, Berlin (DGVS) B. Rodeck, Osnabrück (DGKJ) C. Sarrazin, Wiesbaden (DGIM) S. Schulz-Jürgensen, Hamburg (GPGE, DGKJ) E. Sturm, Tübingen (GPGE, DGKJ)
Koordinierender		A. W. Lohse, Hamburg (DGVS)

2 Methodologisches Vorgehen

2.1 Evidenzsynthese

2.1.1 Grundlagen der Methodik

Schema der Evidenzbewertung

Die Bewertung, Analyse und Darstellung der Evidenz dieser Leitlinie orientierten sich an der Methodik der internationalen GRADE Working Group (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)[7] (*Abbildung 1*).

In der aktuellen Leitlinie überwiegt der Anteil konsensbasierter gegenüber dem Anteil evidenzbasierter Empfehlungen. Ein Teil der für seltene Erkrankungen relevanten Fragestellungen, insbesondere zu Definitionen und Therapiezielen, ist einer PICO-basierten Evidenzbewertung nur eingeschränkt zugänglich. Darüber hinaus ist die Evidenzlage zu diagnostischen und therapeutischen Fragestellungen häufig durch geringe Fallzahlen, fehlende Vergleichsstudien und methodische Limitationen gekennzeichnet. Somit konnte der standardmäßige Anspruch auf 50% evidenzbasierter Empfehlungen nicht erreicht werden.

Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Tabelle 3: Schema zur Graduierung von Empfehlungen

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

** Der Empfehlungsgrad sowie der Evidenzgrad werden nur bei evidenzbasierten Empfehlungen angegeben. Bei Expertenkonsensbasierten Empfehlungen erfolgt die Graduierung über soll/sollte/kann und über die in der Tabelle angegeben Beschreibung.*
***Negativ-Empfehlungen werden entsprechend sprachlich mit „nicht“ ausgedrückt*

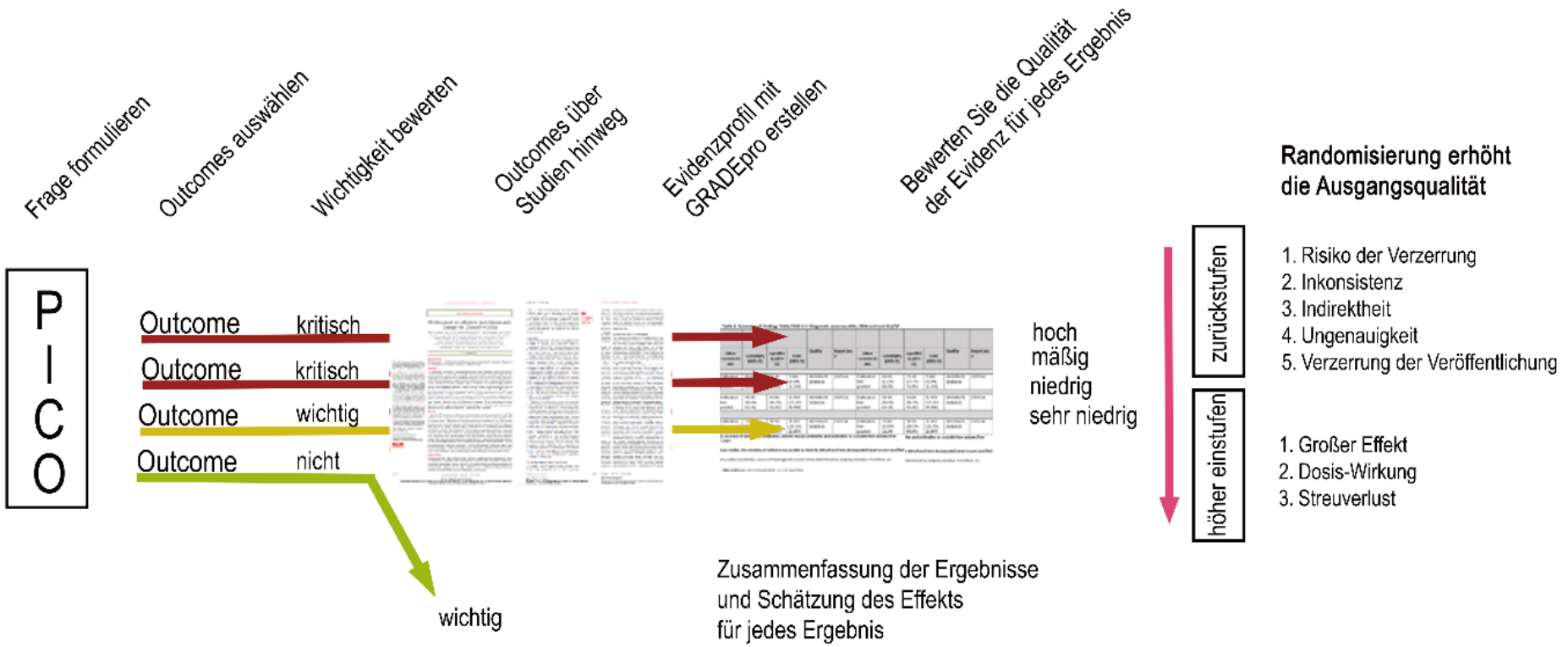


Abbildung 1: Methodik der internationalen GRADE Working Group (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [modifiziert Schünemann 2013][7]

Tabelle 4: Einteilung der Konsensstärke

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

Statements

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

Expertenkonsens

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

2.2 Externe Begutachtung und Verabschiedung

2.2.1 Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen

Öffentliche Konsultation

Die Konsultationsfassung wurde für ca. 2 Wochen vom 05. März 2026 bis 22. März 2026 der Fachöffentlichkeit zur Kommentierung auf der DGVS Website und bei der AWMF zur Verfügung gestellt. Über den DGVS Newsletter wurde um Kommentierung gebeten. Alle eingegangenen Kommentare bzw. Änderungsvorschläge sowie deren Umgang sind dem Leitlinienreport zu entnehmen.

Verabschiedung

Die Leitlinie wurde von den Vorständen aller beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen begutachtet, formal zugestimmt und verabschiedet.

2.2.2 Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte redaktionell unabhängig.

Die Leitlinie wurde durch den Innovationsfonds des G-BA gefördert. Finanziert mit Personalmitteln wurde das Leitliniensekretariat der DGVS, die Konsortialadministration am UKE sowie ein ärztlicher

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

2.2.3 Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Rahmen des Updates im Einklang mit dem AWMF-Regelwerk zum Umgang mit Interessenskonflikten aktualisierten die Teilnehmenden im November 2025 ihre Erklärungen auf dem entsprechenden AWMF-Formular (Formblatt 2018). Die Interessenkonflikte wurden von Herrn Dr. Sebode (Leitung Modul AILE) gesichtet, gemäß den AWMF-Kriterien und des DGVS Weißpapiers als gering, moderat oder hoch bezüglich der einzelnen Empfehlungen kategorisiert und der Leitliniengruppe zur Verfügung gestellt. Für die Interessenerklärung von Herrn Dr. Sebode konnte, da keine Änderungen vorlagen, die Bewertung aus Version 3.0 übernommen werden. Diese war zuvor von Frau PD Dr. Lynen Jansen (externe methodische Beratung/Vertreterin des Konsortialpartners DGVS) und Frau Prof. Ina B. Kopp (AWMF) als neutralen Expertinnen vorgenommen worden.

Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit, bezahlte Autoren-/oder Co-Autorenschaft sowie Forschungsvorhaben/die Durchführung klinischer Studien wurden als geringe Interessenkonflikte gewertet und hatten keine Konsequenzen in Bezug auf die Abstimmungen. Aufgrund der erforderlichen fachlichen Expertise konnte eine Limitierung der Leitungsfunktion auf Basis der COI, mit Zustimmung der Leitliniengruppe, nicht in allen AGs umgesetzt werden. Protektive Faktoren gegenüber möglichen Verzerrungen – darunter insbesondere die Interdisziplinarität der Arbeitsgruppen – werden am Ende des Kapitels aufgeführt.

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

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

<u>2023 und 2024 wurden als Interessenkonflikt folgende Firmen identifiziert:</u>

- **Falk Pharma GmbH** als Hersteller des Präparats Ursodeoxycholsäure/UDCA als off-label Präparate zur Therapie der primär sklerosierenden Cholangitis
- **Intercept Pharmaceuticals Inc**. bzw. **Advanz Pharma Corp. Limited** als Hersteller bzw. europäischer Vertriebspartner des Präparats Obeticholsäure/OCA, das ab 2016 eine bedingte Zulassung als Zweitlinientherapie der primär biliären Cholangitis innehatte, und das 2024 einer Prüfung durch

die europäische und US-amerikanische Arzneimittelagentur unterlag mit dem Resultat der Empfehlung des Widerrufs der Zulassung.

→ Das Präparat ist nicht mehr in den Empfehlungen enthalten

2025 wurden als Interessenkonflikt folgende Firmen identifiziert:

- **Ipsen Pharma GmbH** als Hersteller des Präparats Elafibranor zur Therapie der primär sklerosierenden Cholangitis
- **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG** als Hersteller eines sich in der Entwicklung befindlichen Präparats zur Therapie von Juckreiz
- **Gilead Sciences GmbH** als Hersteller eines sich in der Entwicklung befindlichen Präparats zur Zweitlinientherapie Primär biliäre Cholangitis
- **Mirum Pharmaceuticals GmbH als Hersteller** als Hersteller eines Präparats zur Therapie von Juckreiz und eines sich in Entwicklung befindlichen Präparats zur Therapie der primär biliären Cholangitis und der primär sklerosierenden Cholangitis

Als hohe Interessenkonflikte wurden Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft) eingestuft, die zum Ausschluss bei der Abstimmung führten. Hohe Interessenkonflikte mit Bezug zur Leitlinie wurden nicht identifiziert.

Bei allen sechs Firmen wurde eine Berater- bzw. Gutachtertätigkeit sowie die Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) als moderater Interessenkonflikt eingestuft. Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeiten für die drei Firmen wurden dann als moderat eingestuft, wenn die damit zusammenhängenden Einnahmen als kritisch angesehen wurden.

Im Ergebnis wurden bei 18 Experten moderate Interessenkonflikte festgestellt.
Diese hatten jedoch keinen inhaltlich relevanten Bezug zu den modifizierten **Empfehlungen 3.2 und 3.15**. Bei der **Gesamtabstimmung aller geprüften Empfehlungen** wurde statistisch überprüft, ob und wie sich die Ergebnisse der Delphi-Abstimmung bei entsprechenden Enthaltungen verändern, mit dem Resultat, dass auch in der Abstimmung mit den Enthaltungen nicht vom Konsens abgewichen wurde (100% vs. 100%). Daher sind bei den Empfehlungen die Abstimmungsergebnisse mit allen Experten angegeben.

Wie bereits erläutert, war die ursprünglich vorgesehene Konsensuskonferenz als zweite Stufe der formalen Konsensbildung aufgrund des geringen Überarbeitungsbedarfs und der genannten Ergebnisse der Delphi-Abstimmung nicht mehr erforderlich. Die Abstimmungen erreichten bereits im Rahmen der Delphi-Runde ohne inhaltliche Kommentare einen starken Konsens.

Als schützende Faktoren vor Verzerrung werden darüber hinaus die interdisziplinäre, repräsentative Zusammensetzung der Leitliniengruppe und die öffentliche Konsultationsphase eingeschätzt. Die Beeinflussung durch Interessenkonflikte wurde weiter auch durch die Erstellung der interdisziplinären Arbeitsgruppen reduziert.

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

2.3 Verbreitung und Implementierung

2.3.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie wird neben der Zeitschrift für Gastroenterologie auf den Homepages der DGVS (www.dgvs.de) und der AWMF (www.awmf.de) veröffentlicht. Eine englische Version der Leitlinie wird ebenfalls in der Zeitschrift für Gastroenterologie publiziert werden; diese befindet sich derzeit noch in Planung.

Kurzversionen

Nach Veröffentlichung der Leitlinie werden Kurzversionen erstellt, die sich zum einen an Ärzte, die Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen behandeln, und zum anderen an die Patienten selbst richten.

Die **Kurzversion für Ärzte** bündelt die wichtigsten praxisrelevanten Aspekte und Informationen zu Diagnostik, Management und klinischen Besonderheiten – klar aufbereitet und für den klinischen Alltag zusammengefasst:

- Übersichtliche Darstellung zentraler diagnostischer Schritte, klinischer Leitsymptome und therapeutischer Optionen
- Spezifische Hinweise zu Monitoring, Ernährungstherapie und klinischem Management
- Kompakte grafische Aufbereitung der Krankheitsmechanismen und klinischen Charakteristika

Für die **Kurzversion für Patienten** wurden alle Inhalte – darunter Empfehlungen, Hintergrundtexte und Algorithmen – in eine klar verständliche, laiengerechte Sprache übertragen und auf vier Seiten prägnant zusammengefasst. Ergänzend wurden anschauliche Grafiken eingesetzt, um die komplexen Krankheitsbilder sowie deren Unterschiede darzustellen.

Die Erstellung der Kurzversionen erfolgte durch Herrn Dr. Marcial Sebode und Herrn Prof. Ansgar W. Lohse im Auftrag der Leitliniengruppe. Patientenvertreterinnen und -vertreter waren kontinuierlich in den Entwicklungsprozess eingebunden und brachten ihre Perspektiven aktiv in die inhaltliche Ausarbeitung ein.

Die finalen Fassungen wurde sowohl von der Leitliniengruppe als auch von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen geprüft und anschließend formal verabschiedet.

Das Management der Interessenkonflikte erfolgte analog zum Verfahren der zugrunde liegenden Leitlinie (siehe *Kapitel 2.2.3*).

2.3.2 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist für maximal fünf Jahre gültig (die letzte inhaltliche Bearbeitung erfolgte am 23. April 2026: Gültigkeit bis 22. April 2031). Unterjährige Prüfungen zur Bewertung eines möglichen Aktualisierungsbedarfs sind geplant. Die Überarbeitung wird durch die Leitlinienbeauftragten der DGVS initiiert werden. Als Ansprechpartner steht Ihnen die DGVS Geschäftsstelle (leitlinien@dgvs.de) zur Verfügung.

3 Redaktioneller Hinweis

3.1 Geschlechtsneutrale Formulierung

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

3.2 Partizipative Entscheidungsfindung

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

3.3 Besonderer Hinweis

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

1 Leitlinie – Diagnostik

1.1 Methodik und Qualitätsanforderung der serologischen Diagnostik

Bei klinischem Verdacht auf eine autoimmune Lebererkrankung ist die Bestimmung der quantitativen Immunglobuline (IgG, IgM, IgA) und der Autoantikörper gegen Kerne (ANA), glatte Muskulatur (SMA)/Aktin, Leber-Nieren-Mikrosomen (LKM) und Mitochondrien (AMA) im Serum mittels indirekten Immunfluoreszenztests (IFT) auf einem Dreifach-Rattengewebeschnitt (Magen, Leber, Niere), sowie die Bestimmung von SLA/LP-Autoantikörpern mittels Immunoassay wesentlicher Bestandteil der Diagnostik. Ein ANA-Test auf HEp2-Zellen ist sensitiver, was zu (falsch) hohen Titern führen kann, kann aber für den Nachweis spezifischer Muster bei z.B. mit der primär biliären Cholangitis (PBC)-assoziierten Kernantikörpern (Autoantikörper gegen „multiple nuclear dots“ [sp100], Kernmembran [gp210 bzw. Lamin] und Zentromere [ACA]) verwendet werden[8, 9]. Die Interpretation von Fluoreszenzmustern setzt ausreichende Erfahrung des Untersuchers voraus. Für bestimmte Spezifitäten können daher zusätzlich die in *Tabelle 5* genannten Verfahren eingesetzt werden.

Tabelle 5: Übersicht der bei Lebererkrankungen nachweisbaren Autoantikörper und ihre Nachweisverfahren

Antikörper	Initial-diagnostik	Weiterführende Diagnostik/ Bestätigungstest	Relevant für folgende Leberer-krankungen
ANA	IFT		AIH1 PBC PSC HBV, HCV Medikamentös-induzierte Hepatitis Fettlebererkrankung
SMA/anti-F-Aktin	IFT	ELISA, (WB)	AIH1
LKM-1	IFT	ELISA, WB	AIH2 HCV
SLA/LP	ELISA oder WB		AIH1
LC-1	IFT	WB oder Doppel-Ouchterlony Immundiffusion	AIH2 HCV
LKM-2	WB		Tienilinsäure-induzierte Hepatitis
LKM-3	WB	ELISA	AIH2 HCV HDV
LM	ELISA, WB		Dihydralazin-induzierte Hepatitis APS-1 Hepatitis
AMA	IFT	ELISA, WB, Hep2-IFT	PBC, Varianten-Syndrome

sp100, gp210, ACA	IFT auf HEp2-Zellen	ELISA	PBC-spezifische ANA
Antikörper und serologische Verfahren mit bislang ungeklärter diagnostischer Relevanz			
KHL 12 HK-1	ELISA, WB		PBC
GP2 IgA	IFT		PSC
PR3-ANCA	IFT	ELISA	PSC
Polyreaktives-IgG	HIP1R/BSA ELISA		AIH

ACA, Antikörper gegen Zentromere; AIH, Autoimmune Hepatitis; AIH1, AIH Typ 1; AIH2, AIH Typ 2; AMA, antimitochondriale Antikörper; ANA, antinukleäre Antikörper; APS-1, autoimmun-polyglanduläres Syndrom 1; ELISA, enzyme linked immunosorbent assay; GP2, Glykoprotein-2; gp210, nukleäres Glykoprotein 210; HBV, chronische Hepatitis B; Hep2 Zelle, human epithelial cell line type 2; HCV, Hepatitis C Virus; HDV, Hepatitis D Virus; HIP1R/BSA, Human huntingtin-interacting protein 1-related protein/Bovines Serum; HK-1, Hexokinase 1; IFT, indirekter Immunfluoreszenztest; KLHL12, kelch-like-12; LC-1, Antikörper gegen Leberzytosol Protein Typ 1; LKM, Antikörper gegen Leber-Niere-Mikrosomen; LM, Antikörper gegen Leber- Mikrosomen; LP, Antikörper gegen Leber-Pankreas-Antigen; PBC, Primär Biliäre Cholangitis; PR3-ANCA, Serin Proteinase-3; PSC, Primär Sklerosierende Cholangitis; SLA, Antikörper gegen lösliches Leberantigen; SMA, Antikörper gegen glatte Muskulatur; WB, Westernblot; ELISA, enzyme linked immunosorbent assay.

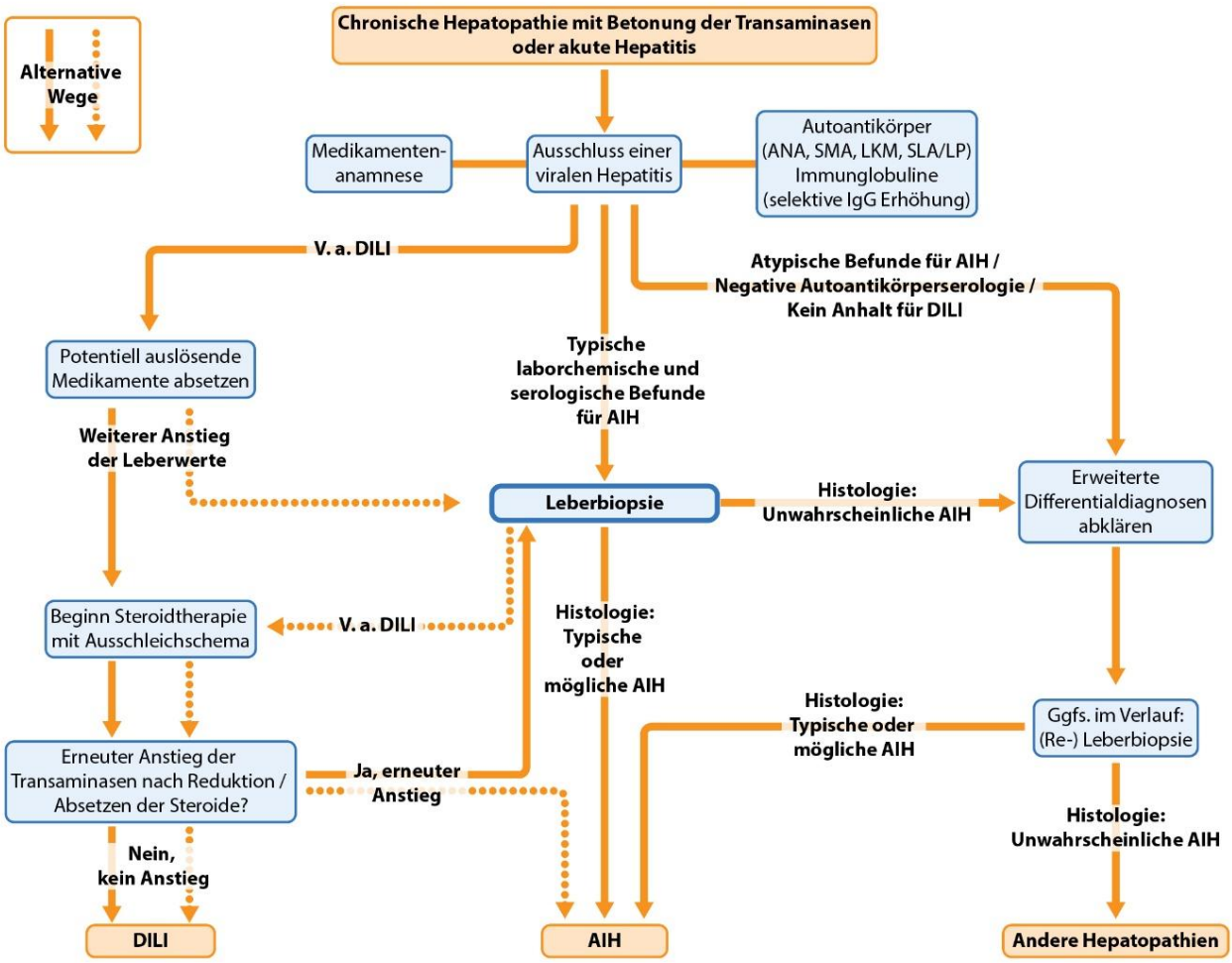


Illustration: www.hegasy.de
AIH, autoimmune Hepatitis; ANA, antinukleäre Antikörper; DILI, drug-induced liver injury / medikamentös-induzierte Leberschäden; LKM, Antikörper gegen Leber-Nieren-Mikrosomen; SLA/LP, Antikörper gegen lösliches Leberantigen/Leber-Pankreas-Antigen; SMA, Antikörper gegen glatte Muskulatur

Abbildung 2: Flussdiagramm Diagnostik AIH

1.2 Serologische Diagnostik der Autoimmunen Hepatitis (AIH)

Empfehlung 1.1 **geprüft 2026**

Bei klinischem Verdacht auf eine AIH sollen initial quantitatives Immunglobulin G und folgende Auto-Antikörper bestimmt werden:

- Kerne (ANA)
- glatte Muskulatur (SMA)/Aktin
- Anti-SLA/LP Autoantikörper

[Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Sensitivität und Spezifität zur Diagnostik der AIH: moderat ⊕⊕⊕⊖ Zhang et al. 2014[10], Villalta et al. 2016[11]

PICO-Frage: Vergleich von Sensitivität und Spezifität von anti-SMA Antikörpern (IFT) vs. anti-F-Actin Antikörpern (ELISA) zur Diagnose der AIH

Empfehlung 1.1A **geprüft 2026**

Weiterhin sollen bei V.a. AIH folgende Auto-Antikörper bestimmt werden*:*

- Leber-Nieren-Mikrosomen (LKM1)
- Leber-Cytoplasma-Antikörper (LC1-Antikörper)

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Villalta et al. 2016[11], EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis 2015[12]

Empfehlung 1.1B **geprüft 2026**

Bei Verdacht auf eine AIH bei Erwachsenen sollen initial weitere Auto-Antikörper getestet werden, um ein Varianten-Syndrom zu identifizieren. Dazu gehören:

- Mitochondrien (AMA)
- ANA mit Spezifität Sp100 und gp210

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis 2015[12]

Hintergrund

Als Standard-Substrate zum Nachweis von Autoantikörpern bei autoimmuner Hepatitis (AIH) dienen unfixierte Kryostatschnitte von Rattengewebe (Magen, Leber, Niere). Kommerzielle Drei-Gewebe-schnitte sind von variabler Qualität, da sie aus Haltbarkeitsgründen fixiert werden (Aceton, Ethanol, Methanol), was zu stärkerer Hintergrundfärbung[13] und reduzierter Antigen- bzw. Epitoppräsentation führen kann[14]. Bei Kindern und Jugendlichen kann auf eine Bestimmung von AMA verzichtet werden, da sich die PBC erst im Erwachsenenalter manifestiert. Titer bis 1:80 können bei Erwachsenen häufig auch ohne Autoimmunerkrankung auftreten, bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren Jahren können aber auch Titer ab 1:10 für anti-LKM-1 und 1:20 für ANA oder SMA pathologisch und damit

klinisch relevant sein[15]. Wie bei anderen diagnostischen Assays auch besteht in Europa im Gegensatz zu den USA keine Zulassungspflicht für diagnostische Tests, so dass erhebliche Qualitätsunterschiede der auf dem Markt befindlichen Diagnostika vorliegen können[16].
Zusätzlich zur Bestimmung des IgG empfiehlt sich zur Abschätzung der selektiven Erhöhung initial auch eine Bestimmung von IgA und IgM, da auch eine unselektive Hypergammaglobulinämie vorliegen kann. Diese kann bei verschiedenen Erkrankungen, insbesondere aber auch bei jeder Form der Leberzirrhose auftreten und ist dann nicht spezifisch für die AIH.

ANA werden auf Rattengewebe gut erkannt und imponieren typischerweise mit einer homogenen Kernfluoreszenz, wobei auch granuläre Immunfluoreszenzmuster vorkommen. Ca. 30 - 50% der Patienten mit AIH sind ANA-positiv (mit oder ohne SMA/ anti-Aktin, s.u.)[17]. HEp2-Zellen werden bislang nicht für die Screening- Diagnostik der AIH empfohlen, obwohl sie wegen ihrer prominenten Zellkerne von Laboren bevorzugt werden. Um unspezifische Reaktionen bei dieser erhöhten Sensitivität zu vermeiden, sollten Seren auf HEp2-Zellen erst ab einer Verdünnung von 1:40 getestet werden[18]. Allerdings können selbst Titer von > 1:640 bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Infektionserkrankungen nicht selten als Ausdruck einer Aktivierung des natürlichen Immunsystems nachweisbar sein[19]. Eine ANA-Testung auf HEp2-Zellen kann, allerdings mit einem angepassten cut-off Titer von 1:160, ausreichende Sensitivität (75,4%) und Spezifität (73,6%) aufweisen[8]. Das Risiko eines falsch-positiven Ergebnis ist möglicherweise jedoch höher als bei der IFT an Gewebeschnitten. Zum Nachweis von spezifischen Kernautoantikörpern bei der PBC (gegen „multiple nuclear dots“, Kernmembran oder Zentromere) ist die IFT an Einzelzellen (HEp2-Zellen) notwendig. Bei der AIH sind die ANA-Zielantigene heterogen und umfassen Kernchromatin, Histone und andere Kernproteine[20-23]. Ihre Zuordnung zu besonderen klinischen Verläufen der AIH ist unklar. Daher wird zurzeit eine weitergehende biochemische Differenzierung nicht empfohlen.

Anti-SMA finden sich bei über der Hälfte der Patienten mit der Diagnose einer AIH vom Typ 1 (AIH1, siehe *Kapitel 1.4 – serologische Klassifikation der AIH*)[17, 21], bei ca. 36% treten sie ohne ANA auf. In der IFT auf Ratten-Kryostatschnitten reagieren sie mit glatter Muskulatur der Gefäße in Leber und Niere, mit der Lamina propria sowie der glatten Muskulatur des Magens. Bei 80% der anti-SMA-positiven Seren werden anti-F-Aktin-Autoantikörper nachgewiesen[24, 25]. Anti-Aktin-Antikörper vom IgG-Typ weisen eine hohe Spezifität für die AIH auf. Die IFT erlaubt im renalen Fluoreszenzmuster zusätzlich die Abgrenzung von Autoantikörpern gegen Vimentin, die nicht mit der AIH1 assoziiert sind[26, 27]. In einer Metaanalyse von 22 Studien lieferten ANA eine mäßige Sensitivität und Spezifität, während anti-SMA bei ebenfalls mäßiger Sensitivität eine höhere Spezifität für die AIH ergaben[10].

Anti-LKM1 (liver/kidney-microsomal)-Autoantikörper sind mit der AIH vom Typ 1 (AIH2, siehe *Kapitel 1.4 – serologische Klassifikation der AIH)* assoziiert[11, 28, 29]. Bei der IFT auf Dreifach-Kryostatschnitten fällt bei LKM-Autoantikörpern eine granuläre, diffuse zytoplasmatische Fluoreszenz der Leberzellen und der proximalen renalen Tubuli auf, nicht aber der Parietalzellen des Magens. AMA hingegen reagieren mit Lebergewebe schwächer und führen zu einer Fluoreszenz der proximalen und distalen renalen Tu-

buli sowie der Parietalzellen. Hier sind Verwechslungen bei nicht ausreichender Sorgfalt in der Befundung möglich. Autoantigen der anti-LKM1-Autoantikörper bei der AIH2 ist Cytochrom P450 (CYP) 2D6[30-32], von dem mindestens 4 lineare Epitope bei der AIH2 bekannt sind[33, 34]. Daher konnten ELISA Tests zum Nachweis von anti-LKM1-Antikörpern (Anti-CYP 2D6) entwickelt werden. Diese differenzieren zwischen anti-LKM1 und AMA und dienen als Bestätigungstest[35]. Anti-LKM-Autoantikörper finden sich bei einigen Patienten mit chronischer Hepatitis C[36-38]. Diese Antikörper unterscheiden sich aber in den erkannten Zielantigenen von anti-LKM1-Antikörpern bei der AIH[39, 40].
Varianten der LKM-Autoantikörper sind z.B. LM-Antikörper mit einer isolierten Immunfluoreszenz der Leberzellen, nicht jedoch der anderen Organe. Ihr Zielantigen ist CYP 1A2; sie werden z.B. durch Dihydralazintherapie induziert[41] oder treten im Zusammenhang mit dem autoimmunen polyglandulären Syndrom (APS) 1 auf[42]. Anti-LKM2 sind LKM1-ähnliche Autoantikörper, die durch Tienilinsäure (nicht mehr im Handel) induziert wurden und gegen CYP 2C9 gerichtet sind[43]. Anti-LKM3 treten bei der Virushepatitis D und der AIH auf und sind gegen ein gemeinsames Epitop der UDP-Glucuronyltransferase1A-Familie (UGT-1A) gerichtet[44-46]. Anti-LKM3-Autoantikörper wurden auch bei chronischer Virushepatitis C beobachtet[47].

Anti-LC1 (Leber-Cytoplasma)-Autoantikörper sind gegen Epitope der Formiminotransferase Cyclodeaminase (FTCD)[48, 49] gerichtet und können durch IFT auf Kryostatgewebeschnitten durch die Anfärbung der Leberzellen unter Aussparung der zentrilobulären Bereiche detektiert werden, wobei gleichzeitig vorhandene anti-LKM diese Immunfluoreszenz überdecken. Anti-LC1 können dann durch Doppel-Ouchterlony-Immundiffusion mit einem positiven Referenzserum oder im Westernblot von LKM1-Antikörpern unterschieden werden[50, 51]. Anti-LC1-Autoantikörper werden allein oder in Kombination mit anti-LKM1-Autoantikörpern bei der AIH2 gefunden[11, 52, 53], in seltenen Fällen auch bei chronischer Hepatitis C und AIH1[51]. Ihr alleiniger Nachweis bei einem Patienten mit histologisch chronischer Hepatitis und dem Ausschluss einer alternativen Genese erlaubt die Diagnose einer AIH2.

Anti-SLA/LP (soluble liver/liver-pancreas-antigen) binden ein zytosolisches Protein, das unabhängig von 3 Arbeitsgruppen als Autoantigen bei der AIH beschrieben wurde[17, 54-56], aber inzwischen als UGA-tRNA-Suppressor-assoziiertes Protein (tRNA(Ser)Sec) identifiziert ist[57-59]. Anti-SLA/LP finden sich bei circa 10% der AIH-Patienten als einzige Autoantikörper, häufig aber in Kombination mit ANA und anti-SMA[60-62]. Anti-SLA/LP-Antikörper weisen die höchste Krankheitsspezifität bei der AIH auf und können nicht mittels IFT detektiert werden, sondern nur mittels ELISA oder Immunoblot[63].

1.3 Weitere Auto-AK und neue Testmethoden bei der AIH

Bei negativem Autoantikörperbefund und fortgesetztem AIH-Verdacht kann auf Antikörper gegen neutrophile Granulozyten (pANCA, pANNA) und Asialoglycoproteinrezeptor (ASGPR) getestet werden. Antikörper gegen Neutrophile (antinukleäre neutrophile Antikörper mit perinukleärem Muster [**pANNA**] oder häufiger antineutrophile cytoplasmatische Antikörper mit perinukleärem Muster [**pANCA**]) werden bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, PSC und auch bei der AIH beobachtet[64-68]. Ihr Stellenwert bei der Diagnose der AIH ist bislang unklar. Ein neuer diagnostischer Ansatz stellt die Testung auf polyreaktives-Immunglobulin G dar. Hierzu wird polyreaktives IgG durch die Reaktivität gegen humanes

Huntingtin-interagierendes Protein 1-verwandtes Protein (HIP1R/BSA) im ELISA quantifiziert. Für die Reaktivität gegen HIP1R/BSA wurde eine höhere Spezifität für die Diagnose einer AIH als die klassischen ANA und anti-SMA beschrieben[69]. Diesbezüglich müssen weitere Studien abgewartet werden.

1.4 Serologische Klassifikation der AIH

Je nach Autoantikörperprofil kann zu diagnostischen Zwecken eine AIH1 mit Nachweis von ANA, anti-SMA/anti-Aktin- und/oder anti-SLA/LP-Antikörpern und eine AIH2 mit Nachweis von anti-LKM1-, anti-LC1- und/oder anti-LKM3-Antikörpern unterschieden werden[11].
Ursprünglich wurde die anti-SLA/LP-positive AIH als eigene Subgruppe (AIH3) klassifiziert, da bei circa 10% der AIH-Patienten die anti-SLA/LP-Antikörper ohne ANA oder anti-SMA/anti-Aktin-Antikörper vorkommen. International ist derzeit die Unterscheidung in AIH1 und AIH2 gebräuchlicher, wobei anti-SLA/LP-positive Fälle als Variante der AIH1 betrachtet werden[70]. Der Nachweis von anti-SLA/LP-Autoantikörpern wurde mit einer aggressiveren Form der AIH1 assoziiert[59, 70, 71], während andere Autoren keine wesentlichen Unterschiede für den klinischen Verlauf berichteten[60-62]. AIH2-Patienten sind jünger und weisen möglicherweise einen gegenüber der AIH1 aggressiveren Krankheitsverlauf auf[28, 29]. Eine jüngere monozentrischen Studie konnten hingegen keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Outcomes zwischen AIH1 und AIH2 feststellen[72]. Die Diagnose der AIH kann auch ohne positiven Nachweis von Autoantikörpern erfolgen, solche Verläufe sind jedoch eine Seltenheit. Insbesondere bei akuten Präsentationen der AIH können Autoantikörper und IgG-Erhöhung fehlen und erst im Verlauf nachgewiesen werden.

1.5 Besonderheiten der serologischen Diagnostik der AIH im Kindes- und Jugendalter

Circa 2/3 der AIH-Fälle im Kindes- und Jugendalter ensprechen einer AIH1 und sind gekennzeichnet durch den Nachweis von ANA und anti-SMA-Antikörpern. Mindestens einer dieser Antikörper lässt sich bei fast allen Fällen in dieser Altersgruppe nachweisen. Die typische IgG-Erhöhung fehlt in 15% der Fälle. pANCA sind in bis zu 45% der Fälle positiv[15]. Die AIH2 liegt bei circa 1/3 der Patienten im Kindes- und Jugendalter vor und ist anti-LKM1 und anti-LC1-positiv[15]. Der Nachweis von anti-SLA/LP-Antikörpern bei AIH-Patienten im Kindes- und Jugendalter ist mit einem schwereren Krankheitsverlauf und einer höheren Rezidivrate assoziiert. Generell sind bei Kindern und Jugendlichen bereits niedrigere Autoantikörpertiter relevant für die Diagnose einer AIH und zwar ANA und SMA >1:20 und LKM1 >1:10.

1.6 Histopathologische Diagnose der AIH

Empfehlung 1.2 **geprüft 2026**

Zur Sicherung der Diagnose einer AIH soll sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen eine Leberbiopsie durchgeführt werden. Der Nachweis von Autoantikörpern ist für die Diagnose nicht ausreichend.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, Konsens]

Literatur: Mack et al. 2020[73], Mieli-Vergani et al. 2018[15], Lohse et al. 2022[74]

Empfehlung 1.3	**geprüft 2026**
Die Leberbiopsie zur Diagnosestellung der AIH sollte bestmöglich vor Einleitung der Therapie erfolgen. **[Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens]** **Literatur:** Covelli et al. 2021[75]	

Hintergrund

Die revidierten[28] und auch die vereinfachten Diagnosekriterien der Internationalen AIH Studiengruppe (IAIHG) [76] und die Konsensusempfehlungen der Internationalen AIH Pathology Group[74] beinhalten die Leberhistologie als unabdingbaren Bestandteil der Diagnosestellung (*Abbildung 2*), da eine Erhöhung von IgG und Autoantikörpern auch bei anderen Erkrankungen auftreten können[73, 77]. Die Histologiegewinnung kann perkutan oder minilaparoskopisch erfolgen[78, 79]. Bei fulminanter Hepatitis, eingeschränkter Gerinnung und Thrombozytopenie ist eine transjuguläre oder minilaparoskopische Biopsie zu erwägen[80, 81]. Nach eingeleiteter Therapie gilt die Aussagekraft der Histologie für die Diagnose einer AIH als möglicherweise eingeschränkt, weshalb die Biopsie vorzugswiese vor Therapiebeginn erfolgt[75]. Die Durchführung und Auswertung einer Biopsie dürfen aber bei klinischem Verdacht auf eine AIH mit akuter Präsentation die Einleitung einer Therapie nicht verzögern[73].

Um die Qualität der histologischen Begutachtung zu gewährleisten, wird für Leberbiopsien eine Mindestlänge von 1,5 cm gefordert, wobei längere Biopsien (> 2,5 cm) weitere Vorteile bieten, insbesondere zur Beurteilung des Schweregrades einer Fibrose. Eine repräsentative Leberbiopsiestanze erfordert mindestens 10 Portalfelder[74].

Bei der chronischen Manifestation der AIH können sich folgende, aber keinesfalls krankheitsspezifische, morphologische Befunde finden, deren Ausprägung im Krankheitsverlauf variieren kann[74, 82, 83]:

- Interface-Hepatitis
- panazinäre Entzündung
- lymphoplasmazellulär dominiertes Entzündungsinfiltrat
- Emperipolese
- Rosettierung der Hepatozyten
- hyaline Globuli in den Kupfferzellen
- zentrolobuläre Nekrosen und Regenerationsphänomene
- portale und septale Fibrose, bis hin zum zirrhotischen Umbau
- hepatogene Riesenzellen

Bei der akuten Erstmanifestation einer AIH lassen sich oft perivenuläre Nekrosen und eine lobuläre Entzündung nachweisen. Eine Interface-Hepatitis ist typischerweise nachweisbar. Es findet sich ein vorwiegend lymphoyztäres oder lymphoplasmazelluläres Infiltrat in den Portalfeldern mit Überschreiten der Grenzlamelle, und es zeigen sich auch Einzelzell- bzw. Gruppennekrosen im Läppchen. Auch eine panazinäre Hepatitis als Ausdruck einer starken Entzündungsaktivität mit konfluierenden oder multiazinären Nekrosen kann beobachtet werden, insbesondere bei einer akuten Manifestation der AIH. Ein

plasmazellreiches Infiltrat mit IgG-positiven Plasmazellen an der Grenzzone (vereinzelt oder in Gruppen) in den Läppchen ist ein wichtiger Hinweis für eine AIH. Allerdings spricht das Fehlen (ca. 1/3 der Fälle) einer Plasmazell-Anreicherung nicht gegen die Diagnose[84].

Bei milder Aktivität oder nach ausgeprägter Schädigung treten Regenerationsphänomene auf, die durch viele kleine, dicht liegende Hepatozyten, eine Verbreiterung der Leberzellbalken und eine sogenannte Rosettenbildung (mehrere Hepatozyten umgeben einen erweiterten Gallenkanalikulus) charakterisiert sind. Duktuläre Proliferate (Neoduktuli) können auch regenerative Folge ausgedehnter Parenchymnekrosen sein. Nekrosen führen darüber hinaus zur zunächst periportalen Fibrose, im weiteren Verlauf zu portoportalen und portozentralen Septen sowie nodulärer Regeneration und schließlich zur Zirrhose. Eine cholangitische Minorkomponente kann ebenfalls zum morphologischen Spektrum der AIH gehören. Sie tritt in bis zu 12% als reaktive Cholangitis bei ausgeprägter Portalfeldentzündung auf[84]. Als Emperipolese wird das Einwandern von Lymphozyten und Plasmazellen in Hepatozyten bezeichnet und kann bei der AIH beobachtet werden, aber auch bei anderen Lebererkrankungen.

Die neueren Konsensusempfehlungen der International AIH Pathology Group[74] bewerten bewerten im entsprechenden klinisch-serologischen Kontext eine AIH als wahrscheinlich, wenn eine vorwiegend portale lymphoplasmazelluläre Hepatitis mit mehr als milder Grenzzonenhepatitis oder eine mehr als milde lobuläre Hepatitis ohne Charakteristika anderer Lebererkrankungen vorliegt. Zusätzlich können bei der lobulärer Hepatitis Kriterien wie zentrolobuläre Nekroinflammation, Grenzzonenhepatitis, sowie portale Fibrose die Diagnose einer AIH stützen. Emperipolese und hepatozelluläre Rosetten, früher Bestandteil der Diagnosekriterien, werden nicht mehr als AIH-typisch erachtet, da sie unspezifisch die Schädigung und Regeneration von Leberzellen im Zusammenhang mit einer schweren Leberzellschädigung widerspiegeln[74, 85].

Die Biopsie dient neben der Diagnostik auch zur Beurteilung der entzündlichen Aktivität und der Fibrose (Grading und Staging). Da eine AIH-spezifische Klassifikation fehlt, wird meist eine Klassifikation für virale Hepatitiden angewendet (z.B. modifizierter Hepatitis-Aktivitätsindex nach Ishak, mHAI (max. 18 Punkte)[86]. Unabhängig von Manifestationsalter und klinischer Präsentation liegt bei ca. 1/3 aller AIH-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein zirrhotischer Umbau vor.

Wichtige histologische Differenzialdiagnosen der AIH stellen virale und medikamentös-induzierte Leberschädigungen sowie der M. Wilson dar, da eine histologische Abgrenzung dieser Entitäten schwierig bzw. eventuell nicht möglich ist[87, 88].

1.7 Diagnostische Scores für die AIH

Aufgrund fehlender spezifischer diagnostischer Einzeltests sind diagnostische Scores für die Diagnose einer AIH notwendig und hilfreich. Die endgültige Diagnose kann aber nur in Betrachtung des Gesamtbildes und im Verlauf durch das Therapieansprechen gestellt werden. Am etabliertesten sind der Diagnosescore der IAIHG von 1993[89] mit Überarbeitung von 1999[28] und der vereinfachte Score von 2008[76] mit ergänzenden Kommentaren bezüglich der Serologie von 2021[8, 28, 76] und der Histologie von 2022[74]. Enthalten sind laborchemische, serologische und histologische Charakteristika der AIH, der Ausschluss von relevanten Differentialdiagnosen und teilweise klinische Aspekte. Der vereinfachte Score[76] hat eine bessere Spezifität und Gesamtgenauigkeit (92% vs. 82%) als der IAIHG Score[28], hat aber auch eine

geringere Sensitivität (95% vs. 100%)[28, 76, 90]. Zu bedenken gilt bei beiden Scores, dass diese für die chronische Manifestation der AIH entwickelt und nicht für die akute Manifestation validiert wurden. Hilfreich sind die Scores auch bei der Diagnose der AIH im Kindes- und Jugendalter, sind aber nicht validiert für diese Altersgruppe[91]. Der vereinfachte AIH-Score ist bei Anpassung der Autoantikörpertiterhöhen mit hoher Sensitivität und Spezifität bei der AIH im Kindes- und Jugendalter einsetzbar. Statt IgG können bei Kindern und Jugendlichen auch die Gesamt-Gammaglobuline verwendet werden.

Tabelle 6: Update der serologischen Kriterien [Galaski 2021][8] vom vereinfachten Diagnosescore [Hennes 2008][76] der AIH

Kriterium	Grenzwert	Punkte
ANA oder SMA/F-Aktin	Positiv[1]	1
ANA oder SMA/F-Aktin	Stark positiv[2]	2[3]
Oder anti-LKM	≥ 1:40	
Oder anti-SLA/LP	Positiv	
IgG	> oberhalb des Normbereichs	1
	> 1,1fach oberhalb des Normbereichs	2
Leberhistologie	Vereinbar mit AIH	1
	Typisch für AIH	2
Ausschluss Virushepatitis	erfolgt	2
		≥6: mögliche AIH ≥:7 definitive AIH

[1]IFT: ≥1:40 wenn Bestimmung anhand von Gewebeschnitten, ≥1:80 oder 1:160 für ANA wenn Bestimmung anhand von HEp-2 Zellen, abhängig von lokalen Standards, ELISA anhand von lokal validierten Grenzwerten
[2]IFT: ≥1:80 wenn Bestimmung anhand von Gewebeschnitten, ≥1:160 oder 1:320 für ANA wenn Bestimmung anhand von HEp-2 Zellen, abhängig von lokalen Standards, ELISA anhand von lokal validierten Grenzwerten
Wenn eine ELISA-basierte Bestimmung der Autoantikörper negativ verbleibt trotz klinischem Verdacht auf eine AIH, sollte eine IFT durchgeführt werden
[3] Für die Kriterien „ANA oder SMA/F-Aktin stark positiv“ und/oder „anti-LKM ≥ 1:40“ und/oder „anti-SLA/LP positiv“ werden maximal 2 Punkte vergeben
ANA, antinukleäre Antikörper; ELISA, enzyme linked immunosorbent assay; Hep2 Zelle, human epithelial cell line type 2; IFT, indirekter Immunfluoreszenztest; LKM, Antikörper gegen Leber-Niere-Mikrosomen; LP, Antikörper gegen Leber-Pankreas-Antigen; SLA, Antikörper gegen lösliches Leberantigen; SMA, Antikörper gegen glatte Muskulatur

1.8 Diagnostik der primär biliären Cholangitis (PBC)

Empfehlung 1.4 **geprüft 2026**

Bei klinischem Verdacht auf eine PBC sollen primär die antimitochondrialen Autoantikörper (AMA) sowie das Gesamt-IgM und -IgG im Serum untersucht werden.

[Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Diagnostische Genauigkeit von AMA: moderat ⊕⊕⊕⊖ Hu et al. 2014[92]

PICO-Frage: Vergleich ANA mit nuclear dots vs. AMA

Empfehlung 1.5A **geprüft 2026**

Beim Fehlen von AMA und klinischem PBC-Verdacht sollen antinukleäre Antikörper gegen sp100 und gp210 getestet werden.

[Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Diagnostische Genauigkeit von ANA (sp100): moderat ⊕⊕⊕⊖ Zhang et al. 2019[93]

PICO-Frage: Vergleich ANA mit nuclear dots vs. AMA

Empfehlung 1.5B **geprüft 2026**

Beim anhaltenden Verdacht auf eine PBC kann auf Zentromer-Antikörper (ACA) getestet werden.

[Expertenkonsens, starker Konsens]

Liberal et al. 2013[9]

Hintergrund

Antimitochondriale Antikörper (AMA)

Die Diagnose einer PBC wird bei der überwiegenden Mehrheit der Fälle gestellt anhand einer chronischen Erhöhung der laborchemischen Cholestasemarker und einer typischen Serologie (

Illustration: www.hegasy.de
ANA, anti-nukleäre Antikörper; AIH, autoimmune Hepatitis; CED, chronisch-entzündliche Darmerkrankung; PSC, primär sklerosierende Cholangitis; PBC, primär biliäre Cholangitis; KU, körperliche Untersuchung; AMA, antimitochondriale Antikörper; IFT, Immunfluoreszenztestung; ELISA, Enzyme-linked Immunosorbent Assay

Abbildung *3*). Der serologische Schlüsselbefund der PBC ist der Nachweis krankheitsspezifischer AMA, die bei > 90% der Patienten mit PBC, aber bei weniger als 1% gesunder Kontrollpersonen auftreten[1, 94] und nur bei < 5% der PBC-Patienten fehlen[95] (

Illustration: www.hegasy.de
ANA, anti-nukleäre Antikörper; AIH, autoimmune Hepatitis; CED, chronisch-entzündliche Darmerkrankung; PSC, primär sklerosierende Cholangitis; PBC, primär biliäre Cholangitis; KU, körperliche Untersuchung; AMA, antimitochondriale Antikörper; IFT, Immunfluoreszenztestung; ELISA, Enzyme-linked Immunosorbent Assay

Abbildung *3*). Niedrigtitrige AMA können auch im Rahmen rheumatologischer Screening-Untersuchungen und bei anderen Autoimmunerkrankungen detektiert werden. Der AMA-Nachweis kann der klinischen Manifestation einer PBC vorausgehen[1, 16, 94, 96, 97].

PBC-spezifische AMA werden aus historischen Gründen als Anti-M2 bezeichnet[1], was sich auf die fünf Antigendeterminanten bezieht[98], die seit 1987 als molekulare Untereinheiten des alpha-Ketosäuredehydrogenase-Komplexes definiert sind[94, 99]. Es handelt sich um die lipoylierten Domänen der E2- und E3-Bindungsproteine (E3BP) sowie die E1-alpha- und -beta-Untereinheit aus dem Pyruvatdehydrogenasekomplex (PDC, syn. PDH), der E2-Komponente des alpha- Ketosäuredehydrogenase-Komplexes (2-oxo-acid dehydrogenase complex, OADC-E2) und des Verzweigtkettige-alpha-Ketosäuredehydrogenase-Komplexes (branched-chain-2-oxo-acid-dehydrogenase complex, BCOADC-E2)[100, 101].

AMA werden traditionell mittels IFT am 3-Gewebeschnitt der Ratte oder Maus (Leber, Niere, Magen) untersucht und zum Nachweis der Antikörper durch einen Bestätigungstest mit den Zielantigenen PDC-E2, OADC-E2 und BCOADC-E2 (alte Nomenklatur: M2) abgesichert[102]. Sensitivität und Spezifität der IFT liegen bei ca. 80% bzw. 90%, wobei der Titerhöhe keine diagnostische Bedeutung zukommt.

Obwohl eine mitochondriale Immunfluoreszenz auch auf HEp2-Zellen erkannt werden kann, ist die Spezifität für die Diagnose einer PBC gering. Der Einsatz von HEp2-Zellen bietet allerdings die Möglichkeit der Erkennung zusätzlicher Fluoreszenzmuster, die für andere PBC-relevante Antikörper typisch sind (z.B. nuclear dots/sp100-Antikörper, nuclear rim/Lamin-B-Rezeptor-Antikörper)[16].

Da die Erkennung spezifischer Fluoreszenzmuster subjektiv ist und Erfahrung erfordert, werden heute in der Regel ELISA mit rekombinanten Proteinen der drei Zielantigene PDC-E2, OADC-E2 und BCOADC-E2 als Bestätigungstest eingesetzt. Am häufigsten kommen Autoantikörper gegen die PDC-E2-Einheit vor (ca. 85%), meist in Assoziation mit Antikörpern gegen die anderen Untereinheiten. Da in ca. 5% der PBC-Patienten isolierte Autoantikörper gegen OADC-E2 nachweisbar sind, benötigt der zuverlässige Nachweis im ELISA die Verwendung beider Antigene. Die Bezeichnung ‚Anti-M2‘ umfasst über Anti-PDC-E2 hinaus Autoantikörper gegen alle Untereinheiten[98, 103]. Zu beachten ist, dass AMA bei der PBC zwar überwiegend vom IgG-Typ sind, aber bei ca. 5% der Patienten auch isoliert vom IgM-Typ auftreten können, weshalb Testsysteme sowohl IgG- als auch IgM-Autoantikörper erfassen müssen.

AMA-Titer korrelieren nicht mit der Krankheitsaktivität. Die Bedeutung von nachgewiesenen AMA ohne Hinweise für eine Lebererkrankung ist unklar. In der Literatur findet sich die Expertenmeinung bei positivem AMA-Nachweis jährliche Kontrollen inklusive der Bestimmung der Cholestaseparameter durchzuführen, um die Entwicklung einer klinisch manifesten PBC frühzeitig zu erkennen[103]. Bei vielen Patienten liegt zum Zeitpunkt der Erstmanifestation eine Erhöhung von IgM vor. Eine Erhöhung von IgG weist auf ein Variantes Syndrom mit einer AIH hin.

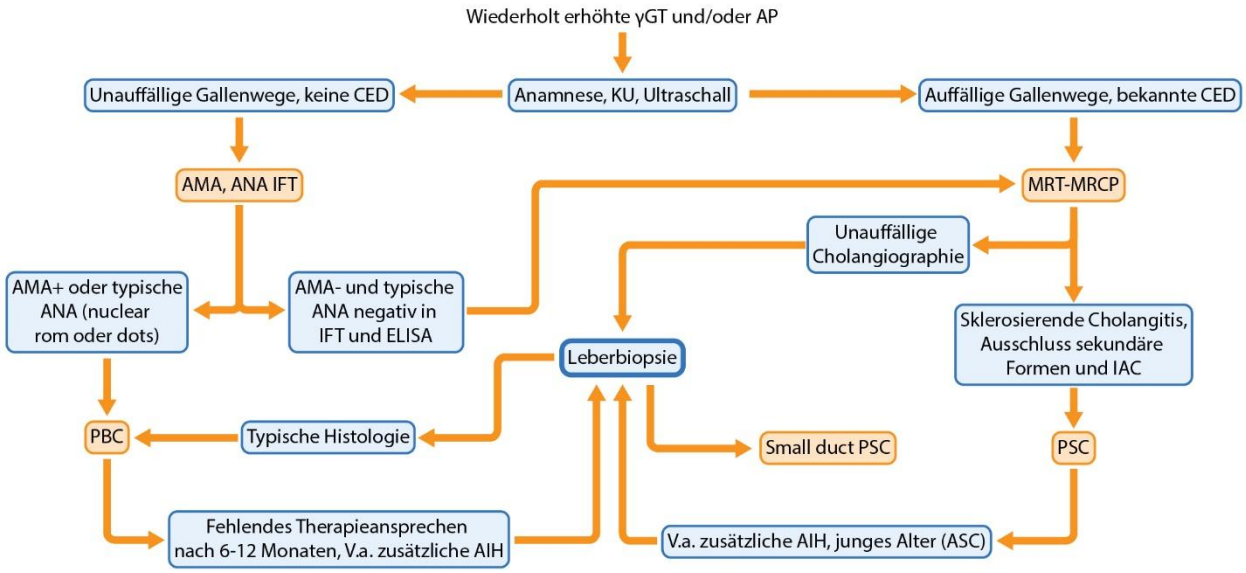


Illustration: www.hegasy.de
ANA, anti-nukleäre Antikörper; AIH, autoimmune Hepatitis; CED, chronisch-entzündliche Darmerkrankung; PSC, primär sklerosierende Cholangitis; PBC, primär biliäre Cholangitis; KU, körperliche Untersuchung; AMA, antimitochondriale Antikörper; IFT, Immunfluoreszenztestung; ELISA, Enzyme-linked Immunosorbent Assay

Abbildung 3: Flussdiagramm Diagnostik der cholestatischen autoimmunen Lebererkrankungen PBC und PSC

Serologie der AMA-negativen PBC

Bei klinischem und/oder histologischem Verdacht auf eine PBC ohne AMA-Nachweis erfolgt eine Testung auf PBC-spezifische ANA mittels IFT auf HEp2-Zellen, die ein spezifisches punktförmiges („multiple nuclear dots“) Muster oder eine ringförmige Kernfluoreszenz zeigen[104, 105]. Als Zielantigene PBC-spezifischer ANA wurden sp100, gp210 und der Lamin-B-Rezeptor identifiziert,[106-108] die im ELISA ge-

testet werden können[109, 110]. Die Antikörper werden bei 30 - 50% der AMA-negativen Patienten gefunden. Anti-gp210-Antikörper scheinen mit einem ungünstigen Verlauf der PBC assoziiert zu sein[110-112]. Eine Metaanalyse aus 11 Studien ergab gepoolte Sensitivitäten für anti-gp210 und anti-sp100 von 23% bzw. 25%, sowie Spezifitäten von 99% bzw. 97%[93]. Diese Ergebnisse konnten durch eine weitere Metanalyse bestätigt werden[112]. Eine weitere Studie konnte zeigen, dass die Sensitivität durch die Verwendung von ELISA im Gegensatz zur IFT verbessert werden kann[113]. Mit Hilfe humaner rekombinanter Protein-Mikroassays konnten zwei neue PBC-Autoantigene bei AMA-negativen PBC-Patienten beschrieben wurden, kelch-like 12 (KLHL12) und Hexokinase (HK1), welche die Diagnose einer AMA-negativen PBC unterstützen können[16, 113, 114]. Anti-Centromer Antikörper können gelegentlich auch bei PBC-Patienten nachgewiesen werden[16]. Sie wurden zuletzt als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung chronischer Nierenerkrankungen bei PBC-Patienten identifiziert[115].

Histopathologische Diagnose der PBC

Die histologischen Veränderungen einer PBC beinhalten eine portale Entzündung mit Destruktion der kleinen intrahepatischen Gallenwege im Sinne florider Gangläsionen[116-119]. Koronar angeordnete lymphozytäre Infiltrate (CD4 und CD8-positive T-Lymphozyten) in Nachbarschaft der Gallenwege mit Ausbildung einer epitheloidzellig-granulomatösen Reaktion sind typisch. Die Gallenwegsepithelien können entzündlich-degenerative Veränderungen aufweisen. Plasmazellinfiltrate können vorkommen[120]. Eine früh duktopenische Verlaufsform ist beschrieben[121]. Das Vorkommen typischer histologischer Veränderungen ist in der Leber oft heterogen ausgeprägt, so dass in einer Leberbiopsie die Diagnose erschwert sein kann und ggf. das Leberbiopsiematerial in Schnittstufen aufgearbeitet werden muss. Auf repräsentatives Leberbiopsiematerial ist zu achten (mind. 10 Portalfelder, s.o.). In späten Stadien kommt es bei der PBC zu einer Reduktion bis hin zum Verlust kleiner Gallengangsepithelien[122] und zu fortschreitender Fibrose bis hin zu einer Leberzirrhose, deren Ausmaß nach Scheuer und Ludwig in Stufen eingeteilt werden kann[116, 123, 124]. Eine CK7- oder CK19-Färbung kann ergänzend die Schädigung sowie später den Verlust von Gallengangsepithelien mit duktulärer Metaplasie periportaler Hepatozyten als Korrelat einer extraazinären Cholestase darstellen[125, 126], und damit zur Befundeinordnung auch in Abwesenheit anderer typischer Veränderungen beitragen. Zum Staging der PBC kann alternativ auch der modifizierte Nakanuma-Score mit K7 Immunhistochemie verwendet werden[2, 3], dies ist insbesondere im Rahmen von Studien sinnvoll.

1.9 Serologische Diagnostik der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC)

Empfehlung 1.6	**geprüft 2026**
Die Bestimmung des Serum-IgG4 Spiegels sollte bei jedem Patienten mit einer PSC zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erfolgen. **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]** **Literatur:** Boonstra et al. 2014[127]	

Hintergrund

Bei der PSC werden verschiedene unspezifische Autoantikörper nachgewiesen, insbesondere ANA in 8 - 77% und SMA in bis zu 83% der Fälle[23, 128]. pANCA werden bei 26 - 96% der PSC-Patienten gefunden [64, 66, 68], sind aber keine spezifischen Marker für die Diagnose einer PSC. Sie gehören nicht zur Initialdiagnostik der PSC und werden in der IFT an humanen Granulozyten nachgewiesen.
Antikörper gegen die Serin Proteinase-3 (PR3) stellen eine Unterform der c-ANCA dar. Anti-PR3-ANCA wurden bei der PSC mit schlechter Leberfunktion, Überleben und der Entstehung von Cholangiokarzinomen (CCA) in Verbindung gebracht[129]. Weiterhin wurden Anti-Glykoprotein (GP) Ig-A-Antikörper, die eigentlich mit einem schweren Verlauf von Morbus Crohn assoziiert sind, bei 46,5 - 71,5% der PSC-Patienten nachgewiesen. Sie sind mit einem Befall der großen Gallengänge, der Entstehung von CCA und erhöhter Mortalität assoziiert[130].
Bei 10% - 15% der PSC-Patienten kann ein erhöhtes IgG4, auch ohne vorliegende IgG4-assoziierte Cholangitis (IAC), nachgewiesen werden. Typisch für eine IAC sind IgG4 Spiegel > 4 x ULN [127].

Histologische Diagnostik der PSC

Die typische histopathologische Veränderung der Leber bei einer PSC ist die Fibroobliteration der Gallenwege mit zwiebelschalenartiger, periduktal akzentuierter Fibrose der zumeist mittelgroßen bis großen Gallenwege, oft verbunden mit Degeneration oder Atrophie der Gallengangsepithelien, sowie in späteren Stadien Gallengangsverlust und Vernarbung[131-133]. Entzündliche Infiltrate können vorkommen, sind jedoch nicht diagnostisch verwertbar. Zur Darstellung des Gallengangsschadens kann eine PAS-Färbung sowie eine CK7-Immunhistochemie zur ergänzenden histopathologischen Diagnostik eingesetzt werden. Die Stadieneinteilung der PSC folgt dem Schema der PBC[116, 123, 134, 135]. Der Nakanuma-Score, welcher initial ebenfalls für die PBC verwendet wurde, zeigt sich bei der PSC zur Prognoseabschätzung dem Ishak Score und den Stadien nach Ludwig überlegen [136, 137]. Die Erhebung des Nakanuma Scores scheint daher insbesondere im Rahmen von Studien sinnvoll.
Der Stellenwert der histologischen Diagnostik der PSC (

Illustration: www.hegasy.de
ANA, anti-nukleäre Antikörper; AIH, autoimmune Hepatitis; CED, chronisch-entzündliche Darmerkrankung; PSC, primär sklerosierende Cholangitis; PBC, primär biliäre Cholangitis; KU, körperliche Untersuchung; AMA, antimitochondriale Antikörper; IFT, Immunfluoreszenztestung; ELISA, Enzyme-linked Immunosorbent Assay

Abbildung *3*) ist beschränkt auf den Verdacht einer small-duct PSC bei unauffälligen Gallenwegen in der Cholangiographie (5 - 10% der Patienten), die Abgrenzung gegenüber einer IAC, den Nachweis einer zusätzlichen anderen relevanten Lebererkrankung (beispielsweise zusätzliche steatotische Lebererkrankung) oder eines Varianten Syndroms mit der AIH, die Stadiengruppierung sowie der Diagnostik von Epitheldysplasien, eines invasiven Karzinoms oder von Herdbefunden[138, 139].

Differentialdiagnose einer IgG4-assoziierten Cholangiopathie (IAC)

Eine IAC stellt als biliäre Manifestation einer systemischen IgG4-assoziierten Erkrankung eine relevante Differentialdiagnose einer PSC dar[140-143]. Serologisch sind hohe IgG4-Spiegel charakteristisch, jedoch nicht spezifisch, da eine Erhöhung von IgG4 zwar in > 80% der Fälle einer IAC, aber auch in 10 - 20% der PSC-Patienten auftreten kann[142, 144, 145]. Circa 10 - 20% der Patienten mit IgG4-assoziierter Cholangitis zeigen keine Erhöhung von IgG4 im Serum. Eine Assoziation mit einer autoimmunen Pankreatitis

ist häufig und abklärungsbedürftig, daneben kann eine Assoziation mit Sialadenitis, Dacryoadenitis, retroperitonealer Fibrose und interstitieller Nephritis vorkommen. Die Cholangiographie und die Wirksamkeit einer Kortikosteroidtherapie sind hilfreich für die Diagnosestellung[146, 147, 148].
Histologisch charakteristisch ist eine „storiforme“ sklerosierende Fibrose der Gallenwege mit obliterativer Phlebitis und Perineuritis mit plasmazellreichem Infiltrat mit IgG4-Positivität (diagnostisch > 10 IgG4-positive Plasmazellen / high power field (HPF) in Biopsien, > 50 IgG4-positive Plasmazellen in Operationspräparaten, Ratio IgG4+ /IgG+ Plasmazellen > 40%)[147]. Im Gegensatz zur PSC ist eine Duktopenie nicht typisch. Die IgG4-assoziierte Cholangitis befällt in bis zu 30% der Fälle die kleinen Gallenwege, und kommt damit auch in Leberbiopsien peripheren Leberparenchyms zur Darstellung. Eine inflammatorische pseudotumoröse Reaktion kann im Verlauf entstehen, so dass klinisch die Differentialdiagnose zu einem CCA besteht[149].

Empfehlung 1.7 **geprüft 2026**

Auf das Vorliegen anderer, mit der AIH und PBC assoziierter Autoimmunerkrankungen sollte geachtet und beim klinischen Verdacht getestet werden.
[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Watt et al. 2004[150], Marasini et al. 2001[151], Paredes et al. 2014[152], Wang et al. 2013[153], Callichurn et al. 2021[154]

Hintergrund

Die AIH und PBC treten gehäuft mit anderen autoimmunen Erkrankungen auf[150, 151]. Schilddrüsenerkrankungen und rheumatische Erkrankungen finden sich häufiger bei älteren Patienten mit AIH oder PBC, während chronisch entzündliche Darmerkrankungen häufiger bei jüngeren Patienten mit PSC auftreten. Andere mit der AIH assoziierte Erkrankungen sind u.a. die Zöliakie, der systemische Lupus erythematodes und das Sjögren-Syndrom[152]. Am häufigsten ist die AIH mit der Hashimoto Thyreoiditis assoziiert. Ein regelmäßiges Screening mittels TSH erscheint deshalb sinnvoll. Das Screening umfasst eine Testung bei Diagnosestellung der autoimmunen Lebererkrankung und danach alle 1 - 2 Jahre. Die Häufigkeit einer Assoziation mit einer anderen Autoimmunerkrankungen wird in der Literatur unterschiedlich angegeben, ist aber deutlich geringer als für die Hashimoto-Thyreoiditis.
Die AIH im Kindes- und Jugendalter ist noch häufiger als die AIH im Erwachsenenalter mit anderen immunvermittelten Erkrankungen assoziiert. Eine Assoziation mit einer CED findet sich bei der AIH1 im Kindes- und Jugendalter in 20% und bei der AIH2 in 12%. In 40% der AIH im Kindes- und Jugendalter ist die Familienanamnese positiv für Autoimmunerkrankungen.
22 - 46% der Patienten mit AIH1, 20 - 34% mit AIH2 und bis zu 60% der Patienten mit PBC leiden an extrahepatischen Manifestationen (*Tabelle 7*). Weitere primär immunologische Erkrankungen, die molekulargenetisch diagnostisch gesichert werden sollten, können insbesondere in pädiatrischen Fällen mit einer AIH einhergehen[155-160]. Wesentliche assoziierte Erkrankungen können bereits mit wenigen Parametern ausgeschlossen werden: Calprotectin im Stuhl, Urinprotein, TSH, fT4, IgA, anti-Transglutaminase IgA, HBA1c, Blutzucker, Gallensäuren, LDH, Haptoglobin.

Tabelle 7: Mögliche assoziierte Autoimmunerkrankungen bei AIH, PBC und PSC [starker Konsens]

Assoziierte Erkrankungen	AIH		PBC		PSC	
	Häufigkeit (Ref.)					
Autoimmun-Thyreoiditis	10 - 45,8%	161-164	0,2 - 22%	165-171	8,4 %	172, 173
Colitis ulcerosa	1 - 8%	163, 164, 170, 174	0 - 1%	168, 170	70%	*173, 175, 176*
Rheumatoide Arthritis	2 - 9%	162, 163, 170, 171, 177	1 - 17%	150, 151, 165-168, 171, 177	1,2% - 9%	172, 178, 179
Sekundäres Sjögren-Syndrom	1 - 15%	152, 162, 163, 170, 171, 177, 180	4-70%	150, 151, 153, 165-168, 171, 177, 181-185	-	
Zöliakie	1 - 12%	162 163, 170, 171, 177	1 - 14%	154, 165, 168, 170, 171, 177	1,3%	Nur Fallberichte 173
Systemischer Lupus erythematodes	1 - 13%	152, 162, 164, 177, 186	0,4 - 2,2%	150, 151, 165, 167, 168, 177	1,7%	172
Diabetes mellitus Typ I	1 - 9%	163, 164, 171	4%	153, 171	3,19%	173
Multiple Sklerose	1%	162, 163		Case reports 187		Nur Fallberichte 188
Polymyalgia rheumatica	1%	163		Case reports 189	-	-
Vitiligo	2%	163, 164	2%	184		Nur Fallberichte 173
PBC	4 - 14%	167, 171, 177, 190		-	-	-
PSC	1,4-4,6%	173, 190-192		Case reports 193	-	-
AIH	-	-	4 - 14%	167, 171, 177, 194	1,4-4,6%	173, 195
Mixed connective tissue disease	2,5%	162	0 - 1%	150, 151		Nur Fallberichte 196
Raynaud Syndrom			18%	165	1-3%	179

Skleroder-mie/ Limitierte systemische Sklerose	0 - 1%	170, 177	3 - 12%	150, 151, 168, 170, 177		Nur Fallbe-richte 197
Vaskulitis	3 - 10%	170	0 - 2%	165, 170		Nur Fallbe-richte 198
Polymyositis			0 - 3%	150, 151, 153		Nur Fallbe-richte 199

1.10 Vitamin D Mangel und Osteoporose

Empfehlung 1.8A **geprüft 2026**

Patienten mit einer Steroidtherapie sollten eine Osteoporoseprophylaxe analog den Empfehlungen der aktuellen Leitlinie des Dachverbandes Osteologie (DVO) erhalten.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Compston et al. 2017[200], Qaseem et al. 2023[201], Dachverband Osteologie e.V. 2017[202]

Empfehlung 1.8B **geprüft 2026**

Ein Vitamin-D-Mangel bei pädiatrischen Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen soll ausgeglichen werden.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Compston et al. 2017[200], Qaseem et al. 2023[201], Dachverband Osteologie e.V. 2017[202]

Hintergrund

Kortikosteroide können eine Osteoporose aggravieren. Bislang fehlen ausreichende Daten zur Osteoporoseentstehung unter der Steroidtherapie bei AIH. Die Leitlinie des Dachverbandes Osteologie (DVO; S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern“ von 2017, AWMF-Register-Nr: 183 - 001, Leitlinie des Dachverbandes der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DdDWOG) e.V. https://dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202017/Finale%20Version%20Leitlinie%20Osteoporose%202017_end.pdf; kurz „DVO-Leitlinie“)[202] spezifiziert die Notwendigkeit einer Osteoporoseprophylaxe mit Vitamin D unter Glukokortikoidtherapie je nach individuellem Frakturrisiko und Ergebnis der Osteodensitometrie und sieht eine Notwendigkeit vorrangig bei postmenopausalen Frauen und älteren Männern. Weitere Risikofaktoren werden durch die DVO-Leitlinie spezifiziert. Eine Behandlung jüngerer Personen ist nicht durch Daten gestützt. Eine Prophylaxe mit Vitamin D und ggf. Calcium wird bei einer länger als drei Monate dauernder Glukokortikoidtherapie und bei einer Tagesdosis ≥ 7,5 mg Predniso(lo)n empfohlen.

Bei chronisch leberkranken Kindern liegt der Zielspiegel für eine Substitution mit Vitamin D als Cholecalciferol (Vitamin D_3) mit > 50 nmol/L OH-Vitamin D höher als bei Erwachsenen. Bei Kindern wird der Vitamin D Spiegel anlassbezogen gemessen und entsprechend substituiert.

Empfehlung 1.9 **geprüft 2026**

Bei Patienten mit autoimmuner Lebererkrankung sollte das erhöhte Osteoporoserisiko bedacht werden. Je nach begleitenden Risikofaktoren sollte daher bei Erstdiagnose und im Verlauf eine Osteodensitometrie erfolgen.

[Expertenkonsens, Empfehlung|Empfehlung offen, starker Konsens]

Literatur: Pares et al. 2018[203], Schmidt et al. 2018[204], Angulo et al. 2011[205], Schmidt et al. 2019[206], Schmidt et al. 2020[207]; Dachverband Osteologie e.V. 2017[202]

Empfehlung 1.10 **geprüft 2026**

Verlaufskontrollen und Therapie der Osteoporose sollen sich nach den aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften richten.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Dachverband Osteologie e.V. 2017[202]

Empfehlung 1.11 **geprüft 2026**

Bei Kindern und Jugendlichen mit PSC/ASC und AIH sollen regelmäßig somatische Entwicklungsparameter (Körperlänge und -gewicht, Pubertätsstatus) und psychosoziale Faktoren („Lebensqualität“, Schulfähigkeit) beurteilt werden.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Bozzini et al. 2019[208], Amevor et al. 2022[209]

Hintergrund

AIH, PBC und PSC sind mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Osteopenie bzw. Osteoporose assoziiert[203-206]. In zwei ähnlich großen PSC-Kohorten lag die Prävalenz der Osteoporose bei 11 - 15% und die der Osteopenie bei etwa 40%[205, 206]. Ähnliche Zahlen wurden für die AIH und PBC berichtet[203, 207]. Bei AIH sind zunehmendes Alter, eine langfristige Steroidtherapie, geringer body mass index (BMI), sowie eine fortgeschrittene Lebererkrankung die wichtigsten Risikofaktoren der Osteoporose[207]. Bei PSC wurde über verschiedene Risikofaktoren für das Vorliegen einer Osteoporose berichtet, z.B. zunehmendes Alter, niedriger BMI, Steroidgebrauch sowie Vorhandensein und Dauer einer begleitenden entzündlichen Darmerkrankung[205], was von anderen allerdings nicht bestätigt werden konnte[206]. Das Stadium der Lebererkrankung scheint hierbei kein wesentlicher Risikofaktor zu sein, anders als bei Vorliegen einer PBC[203, 204, 206, 210], was die Notwendigkeit unterstreicht, auch in frühen Krankheitsstadien, insbesondere der PSC, die Knochendichte zu bestimmen.

Bei Diagnosestellung einer autoimmunen Lebererkrankung ist daher eine Osteodensitometrie ratsam mittels DEXA-Messung (Dual-Energy-X-ray Absorptiometry) und kann in Abhängigkeit vom Ausmaß der Cholestase, Erkrankungsstadium, Alter und bestehender Steroidtherapie anhand des individuellen Risikoprofils etwa alle 1 - 5 Jahre wiederholt werden[200, 211]. Bei fehlenden Kontraindikationen (z.B. Nierensteine in der Vorgeschichte) kann eine primärprophylaktische Substitution mit 25-OH-Cholecalciferol (= 25-OH-Vitamin D3) in einer Dosierung von 800 bis 2000 IE/d erfolgen, und es sollte auf eine ausreichende Calciumzufuhr (1000 mg/d, idealerweise über die Nahrung) und körperliche Bewegung geachtet werden. Daten für den Nutzen dieser Intervention bei Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen fehlen, sodass weder bei AIH, PBC, PSC noch bei IAC unabhängig von deren Therapie, aufgrund fehlender Evidenz eine generelle Empfehlung zur Vitamin D Substitution gegeben werden.

Randomisierte, placebokontrollierte Studien konnten bei Patienten mit PBC und Osteoporose eine signifikante Zunahme der Knochenmineralisierung für Alendronat (70mg/Woche) oder Ibandronat (150 mg/Monat) im Vergleich zu Etidronat und Placebo zeigen[212-214]. Kontrollierte Studien zur Therapie der Osteoporose bei AIH oder PSC fehlen. Hinzukommend folgt bei jedem Patienten nach einer DEXA-Untersuchung eine Bewertung des Frakturrisikos. Das individuelle Frakturrisiko ist die Grundlage für präventive und therapeutische Empfehlungen, z.B. für die Anwendung von Bisphosphonaten[200, 215, 216]. Die somatischen Entwicklungsparameter bei Kindern und Jugendlichen können durch die Cholestase-bedingte Malabsorption von Fetten und fettlöslichen Vitaminen pathologisch verändert sein[217, 218]. Da bei Patienten mit PSC und CED trotz klinischer Remission häufig eine endoskopische Aktivität der Darmerkrankung vorliegt[219], erfolgen regelmäßige Kontrollen der Vitaminspiegel, insbesondere Vitamin D, der Knochengesundheit und des Wachstums. Bei jugendlichen Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen wird häufig eine veränderte Körperzusammensetzung mit einem erhöhten viszeralen Fettanteil und einer Sarkopenie beobachtet[209]. Der Einfluss dessen auf die langfristige Morbidität und Mortalität ist noch unzureichend untersucht. Damit verbunden scheint auch die Lebensqualität aus Sicht der Patienten, wie auch deren Eltern bzw. Erziehungsberechtigten, zu leiden[208, 209, 220].

1.11 Nicht-invasive Bestimmung der Lebersteifigkeit mittels transienter Elastographie

Empfehlung 1.12A **geprüft 2026**

Bei erwachsenen Patienten mit einer autoimmunen Lebererkrankung sollte eine transiente Elastographie zur Diskriminierung eines frühen oder fortgeschrittenen Krankheitsstadiums und zur Prognoseabschätzung durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad B, Konsens]

Stadium der Leberfibrose: moderat ⊕⊕⊕⊖ Wu et al. 2019[221], Corpechot et al. 2012[222], Cristoferi et al. 2021[223], Ehlken et al. 2016[224], Mahmud et al. 2019[225], Osman et al. 2021[226], Zachou et al. 2021[227], Peta et al. 2025[228]

PICO-Frage: Vergleich transiente Elastographie vs. Leberbiopsie

Empfehlung 1.12B **geprüft 2026**

Bei Patienten mit einer autoimmunen Lebererkrankung im Kindes- und Jugendalter kann eine Elastographie zur Diskriminierung eines frühen oder fortgeschrittenen Krankheitsstadiums und zur Prognoseabschätzung durchgeführt werden.
[Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens]

Empfehlung 1.13 **geprüft 2026**

Ein Staging der AIH mittels transienter Elastographie sollte erst 6 Monate nach Therapiebeginn durchgeführt werden, da der Fibrosegrad erst nach Erreichen einer Remission zuverlässig beurteilt werden kann.
[Empfehlungsgrad A, Konsens]

Fibrosestadium: Hoch ⨁⨁⨁⨁ Chen et al.2023[229]

PICO-Frage: Vergleich transiente Elastographie vs. Leberbiopsie

Hintergrund

Die Ultraschalluntersuchung der Leber ist eine leicht verfügbare Bildgebung, die mehrere Aspekte einer Hepatopathie, auch bei den autoimmunen Lebererkrankungen, beurteilen kann. Neben einer Beurteilung von Zeichen eines höhergradigen Leberschadens und eines portalen Hypertonus oder des Fettgehalts im gesamten Organ, dient sie insbesondere der Erfassung möglicher Malignome, vaskulärer Veränderungen oder der Erfassung einer inhomogenen Fibrosierung der Leber, die mit der transienten Elastographie nicht abgebildet werden kann.
Die Bedeutung der nicht-invasiven Bestimmung des Fibrosegrades zur Einschätzung des Schweregrades (Staging) einer autoimmunen Lebererkrankung, aber auch im Hinblick auf prognostische Einschätzungen, hat deutlich zugenommen [225, 227]. Hierbei gilt das Verfahren der Lebersteifigkeitsmessung (LSM) mittels vibrationskontrollierter transienter Elastographie (TE) als am besten validiertes Verfahren. So hat die europäische Lebergesellschaft EASL im Jahr 2015 in ihrer Leitlinie zu nicht-invasive Tests für die Einschätzung der Erkrankungsschwere und Prognose von Lebererkrankungen[230] sowie in einem Update in 2021[231] folgende Kommentare und Empfehlungen zu Anwendung und Interpretation der TE getroffen: Bislang stellt die TE weiterhin die am besten untersuchte und validierte Untersuchungsmethode zur nicht-invasiven Fibrosemessung dar. Die Durchführung der TE sollte durch einen erfahrenen Anwender (> 100 Untersuchungen) und nach einem standardisierten Protokoll erfolgen[232]. Relevante Limitationen der TE bestehen bei Aszites und morbider Adipositas sowie eine generelle Einschränkung bei Adipositas sowie eingeschränkter Anwendererfahrung. Relevante Störfaktoren, die v.a. zu einer Überschätzung des tatsächlichen Fibrosegrades mittels LSM führen, sind hepatische Inflammation, vorangegangene Nahrungsaufnahme, obstruktive Cholestase, körperliche Aktivität und (portal)venöse Stauung[221, 231, 233].

1.12 Transiente Elastographie bei autoimmunen Lebererkrankungen

Bei Patienten mit einer PBC dient ein Grenzwert von 10 kPa als nicht-invasiver Surrogatparameter zur Differenzierung zwischen einer gering- und höhergradigen Fibrose[231]. Bezüglich der Anwendung der TE

bei Patienten mit PBC gibt es zunehmend valide Daten, die eine gute Prognoseeinschätzung untermauern[234-236]. In therapienaiven PBC-Patienten konnte im Vergleich zur histopathologischen Fibrosebestimmung mit einem dualen Grenzwert von ≤ 6,5 kPa respektive > 11,0 kPa eine sichere Vorhersage bezüglich des Ausschlusses / Vorhandenseins eines höhergradigen Fibrosestadiums (Ludwig Stadium ≥III) erfolgen**[223]**. Grundsätzlich sollte die methodische Limitation bedacht werden, dass bei diesen Studien die qualitative Kategorisierung des Fibrosegrades aus der Histologie mit der kontinuierlichen, quantitativen Lebersteifigkeitsmessung der TE verglichen wird. Eine weitere Arbeit hat die TE mit MR-basierter LSM verglichen und mit einem Grenzwert von 14,4 kPa konnte mit hoher Vorhersagegenauigkeit eine Leberzirrhose bestimmt werden**[226]**. Die Identifizierung von Patienten im Stadium der Leberzirrhose konnte mit einem Grenzwert von 14,4 kPa auch bei Patienten mit einem PBC-AIH Varianten-Syndrom (n=70 mit histologischer Fibroseeinschätzung) bestätigt werden**[232]**. Für die Prognoseeinschätzung hat eine weitere Studie den dualen Grenzwert von 8 kPa bzw. 15 kPa zur optimalen Abgrenzung von Niedrig-, Medium- und Hoch-Risiko-Gruppen identifiziert [235].

Mehrere Studien konnten bei PSC-Patienten eine signifikante Korrelation zwischen den Messwerten der TE und unterschiedlichen Fibrosestadien nachweisen[224, 237-239]. In einer Studie zu PSC-Patienten unterstützt ein Grenzwert von ≥9,5 kPa die Diagnose einer fortgeschrittenen Fibrose bei normwertigem Bilirubin und ohne hochgradige Gallengangsstenosen[231]. In einer anderen Studie konnte ein optimaler Grenzwert von 10,5 kPa im Hinblick auf das Auftreten des primären Endpunktes aus transplantfreiem Überleben oder Dekompensation einer Zirrhose identifiziert werden[240]. Eine prospektive Studie konnte folgende Grenzwerte für die Fibrosestadien ≥F1, ≥F2, ≥F3 und ≥F4 identifizieren: 7,4 kPa, 8,6 kPa, 9,6 kPa, and 14,4 kPa[212]. Die Ausgangswerte sowie das Ausmaß des LSM-Anstiegs über die Zeit waren stark und unabhängig mit der Prognose der Patienten assoziiert. So zeigte sich für Patienten mit einer LSM >11,1 kPa oder $\Delta LSM/\partial t$ > 1,5 kPa/Jahr ein deutlich erhöhtes Risiko bezüglich Tod, Lebertransplantation und hepatische Komplikationen innerhalb einer 4-jährigen Überwachungsperiode.

Für AIH-Patienten ist die Durchführung einer TE frühestens nach 6 Monate bestehender immunsuppressiver Therapie sinnvoll, da sie durch den Grad der hepatischen Inflammation beeinflusst wird (die bei vielen AIH-Patienten auch im Verlauf der Erkrankung noch vorhanden ist)[221, 225, 241, 242]. Dieser Zusammenhang wird dadurch untermauert, dass eine komplette biochemische Remission einen verlässlichen Prädiktor für eine gute Prognose der AIH darstellt und zu einem Rückgang des Fibrosegrades, sogar für das Stadium der Leberzirrhose, im Rahmen der Remissionsinduktion führt[241]. Eine Studie mit histologisch gesicherter AIH zeigte eine signifikante Korrelation zwischen TE und histologischem Fibrosegrad: optimale Grenzwerte der TE für die Fibrosestadien F ≥2, F ≥3, und F4 waren entsprechend 6,45 kPa, 8,75 kPa und 12,50 kPa[243]. Bezüglich der Messung der TE bei Patienten im Kindes- und Jugendalter besteht noch großer Forschungsbedarf, da für diese Patienten bislang keine veröffentlichten Studien vorliegen. Einige Studien zeigen bereits erste Daten zur nicht-invasiven LSM, jedoch nicht spezifisch für autoimmune Lebererkrankungen[244, 245].

2 Leitlinie – Autoimmune Hepatitis (AIH)

2.1 Klinische Charakteristika und Epidemiologie der AIH

Empfehlung 2.1 **geprüft 2026**

Bei allen Patienten mit einer akuten oder chronischen Hepatitis bis hin zum akuten oder chronischen Leberversagen soll eine autoimmune Hepatitis (AIH) differentialdiagnostisch bedacht werden.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Die autoimmune Hepatitis (AIH) ist eine seltene, chronisch verlaufende Lebererkrankung, die häufiger Frauen als Männer und insgesamt Menschen aller Altersgruppen betrifft, wobei der Häufigkeitsgipfel zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr liegt[246-248]. Die Diagnosestellung einer AIH ist schwierig, da die AIH ein sehr breites Spektrum hinsichtlich Alter und Schweregrad der Manifestation aufweist. Die AIH kann sich als chronische Leberwerterhöhung bis hin zu Leberzirrhose oder als akutes Leberversagen erstmanifestieren[249-251]. Die Prävalenz der AIH liegt in Europa bei etwa 16 – 24 Fälle pro 100.000 Einwohner und die Inzidenz bei etwa 1 – 2 Fälle pro 100.000 Einwohner[246-248]. Wie bei allen drei autoimmunen Lebererkrankungen hat die Prävalenz und Inzidenz der AIH in den letzten Jahrzehnten zugenommen[164, 246-248, 252]. Die Hintergründe hierfür sind wahrscheinlich multikausal und können pathogenetische Gründe haben, aber auch auf einer vermehrten und verbesserten Diagnosestellung beruhen. Krankheitsspezifische Symptome der AIH existieren nicht. Etwa ein Drittel der Patienten ist asymptomatisch zum Zeitpunkt der Diagnosestellung[253]. Diese asymptomatischen Verläufe bedingen auch, dass bei circa 20 – 30% der Fälle bei Erstdiagnose bereits eine Leberzirrhose vorliegt[162, 253, 254]. Arthralgien können bei Diagnosestellung oder im Rahmen eines Schubes auftreten und sind zumeist Ausdruck einer erhöhten Aktivität der AIH.

Verschiedene genetische Polymorphismen wurden mit einem erhöhten Risiko für eine AIH in Verbindung gebracht. Die meiste Evidenz besteht für die HLA Genotypen *DRB1*0301* und *DRB1*0401*, die vor allem in Europa und in den USA die Suszeptibilität für die AIH erhöhen[255]. Eine Bestimmung der HLA-Haplotypen kann bei der Diagnosestellung der AIH hilfreich sein[28]. Eine familiäre Häufung der AIH wurde nur sehr vereinzelt beschrieben. Die Konkordanz bei eineiigen Zwillingen wird für die AIH auf circa 10% geschätzt, was für eine polygenetische Prädisposition spricht[256].

2.2 Therapieziele der AIH

Empfehlung 2.2 **geprüft 2026**

Um die Progression einer AIH zu verhindern, sollen als Therapieziele die Induktion und der Erhalt einer vollständigen Remission angestrebt werden.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Kirk et al. 1980[257], Murray-Lyon et al. 1973[258], Soloway et al. 1972[259], Summerskill et al. 1975[260], Pape et al. 2022[261]

Empfehlung 2.3 **geprüft 2026**

Wenn keine vollständige laborchemische Remission nach 6 Monaten erreicht wird, sollte die Diagnose einer AIH und die Therapieadhärenz überprüft werden.
[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Pape et al. 2022[261]

Empfehlung 2.4 **geprüft 2026**

Das adäquate Ansprechen auf die Therapie bzw. die anhaltende Remission der AIH sollte durch Laborkontrollen langfristig und in individuell festzulegenden Intervallen überprüft werden.

Eine erneute Leberbiopsie kann bei Nicht-Erreichen der vollständigen laborchemischen Remission im Verlauf zur Klärung durchgeführt werden, um die Krankheitsaktivität der AIH zu beurteilen und Differentialdiagnosen auszuschließen.
[Expertenkonsens, Empfehlung/Empfehlung offen, starker Konsens]

Hintergrund

Eine erfolgreiche immunsuppressive Therapie der AIH wendet den Progress hin zur Leberzirrhose, ein Leberversagen und die Notwendigkeit einer Lebertransplantation im Verlauf ab[28, 257-260, 262]. Hierbei stellen die Transaminasen und das IgG bzw. die Gammaglobuline die Surrogatparameter für die histologische Remission dar[241, 263]. Das Therapieziel der AIH ist eine vollständige laborchemische Remission, die als Normalisierung der Transaminasen und des IgG bzw. der Gammaglobuline definiert wird (*Tabelle 8*)[261]. Ob hierbei den Transaminasen eine höhere Wertigkeit als dem IgG zukommt und ob eine isolierte IgG-Erhöhung bei normalisierten Transaminasen auch zu einem Krankheitsprogress führt, ist unklar. Es liegen neuere Daten vor, die die Bedeutung vom IgG als prognostischen Marker der AIH hinterfragen lassen[264]. Anhand von Kohortenstudien waren erhöhte Transaminasen mit einem schlechteren transplantionsfreien Überleben assoziiert, wohingegen diese Assoziation nicht für ein erhöhtes IgG gezeigt werden konnte[265, 266].
Diesbezüglich ist anzumerken, dass bei Kindern und Jugendlichen nur in etwa 75% der Fälle eine IgG-Erhöhung bei Diagnosestellung zu beobachten ist[29].

Tabelle 8: Definitionen der Remission und des Therapieansprechens der AIH [starker Konsens]

Begriff	Definition	Zeitpunkt
Komplette laborchemische Remission	Normalisierte Transaminasen und IgG	Innerhalb 6 Monaten nach Therapiebeginn
Insuffizientes Therapieansprechen	Kein Erreichen der laborchemischen Remission	Innerhalb 6 Monaten nach Therapiebeginn
Nicht-Ansprechen	<50% Abfall der Transaminasen	Innerhalb 4 Wochen nach Therapiebeginn
Histologische Remission	mHAI ≤ 3 Punkte	beliebig

Nach Einleitung der Therapie müssen das Ansprechen auf die Medikation und mögliche Nebenwirkungen in regelmäßigen Abschnitten überprüft werden (*Tabelle 9*). Trotz normaler Surrogatparameter muss keine histologische Remission vorliegen, was vor allem bei Vorliegen einer Leberzirrhose gilt[267]. Der wellenförmige Krankheitsverlauf der AIH mit Phasen der Spontanremission und wiederkehrenden Schüben, der insgesamt zu einer Fibroseprogression führt, spricht eher dafür, dass auch Patienten mit einer geringen oder schwankenden Krankheitsaktivität von einer effektiven Therapie profitieren[259, 268]. Wird allerdings dauerhaft eine Remission erreicht, ist sogar die Rückbildung einer Leberzirrhose möglich[241]. Die seltenen Fälle, bei denen sich gegen eine Therapieeinleitung entschieden wird (beispielsweise bei Patienten mit kurzzeitigem Anstieg der Leberwerte mit spontaner Normalisierung vor Therapiebeginn mit nur sehr geringer entzündlicher histologischer Aktivität), bedürfen regelmäßiger und meist lebenslanger Laborkontrollen (Transaminasen und IgG/Gammaglobuline) und eventuell nichtinvasiver Verfahren zur Überwachung einer möglichen Fibroseprogression. Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass ein möglicher Schub der AIH ohne immunsuppressive Therapie zu einem Leberversagen führen kann.

Es besteht ein internationaler Konsensus, dass die laborchemische Remission nach 6 Monaten Therapie angestrebt wird[261]. Unterstützt wird dieser Konsensus durch retrospektive Analysen, die belegen, dass sich eine vollständige laborchemische Remission nach 6 Monaten prognostisch günstig auswirkt[262, 269, 270]. Sollte keine Remission nach 6 Monaten erreicht werden, müssen die Therapieadhärenz überprüft und alternative oder zusätzliche Lebererkrankungen ausgeschlossen werden, bevor man von einer schwierig zu therapierenden AIH als Ursache für die persistierende Leberwerterhöhung ausgehen kann. Bei einer schwierig zu therapierenden Form der AIH ist eine Therapieanpassung in Form einer Dosissteigerung oder ein Wechsel auf eine Zweit- oder Drittlinientherapie notwendig[271]. Zur Bestätigung der Diagnose, zum Ausschluss einer konkurrierender Lebererkrankung und zur Überprüfung der histologischen Remission kann eine erneute Leberbiopsie indiziert sein. Als histologische Remission wird ein mHAI von ≤ 3 von 18 Punkten definiert[12].

Empfehlung 2.5 **geprüft 2026**

AIH-Patienten mit ungünstiger Prognose und mit Risikofaktoren für einen progredienten Verlauf, insbesondere bei unzureichendem Therapieansprechen und/oder mit Leberzirrhose, sollten durch ein auf autoimmune Lebererkrankungen spezialisiertes Leberzentrum mitbetreut werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Empfehlung 2.6 **geprüft 2026**

Das Fibrosestadium der Leber sollte im Verlauf bevorzugt nicht-invasiv überwacht werden, wobei die meiste Evidenz bei der AIH für die transiente Elastographie vorliegt.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Hartl et al. 2018[241]

Hintergrund

Verläuft die Therapie der AIH erfolgreich und wird eine vollständige Remission erreicht, ist die Prognose der AIH sehr gut. Faktoren, die die Prognose negativ beeinflussen, sind eine fortgeschrittene Leberfibrose bzw. das Vorliegen einer Leberzirrhose bei Erstdiagnose und ein unzureichendes Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie[241, 246, 265, 272]. Die Bedeutung anderer Faktoren für die Prognose, wie ein Varianten-Syndrom einer PBC oder PSC mit der AIH, das Geschlecht, ein bestimmter HLA-Haplotyp oder eine bestimmte Konstellation der Autoantikörper (beispielsweise das Vorliegen von anti-SLA/LP oder vorrangig im Kindesalter anti-LKM-1), bedarf weiterer Klärung[272-278]. Schlussendlich bleibt es unklar, ob es klar abgrenzbare Subtypen der AIH gibt, die einen mehr oder weniger aggressiveren Verlauf zeigen. Ein Progress der Leberfibrose ist ein Warnsignal, was frühzeitig erkannt werden muss. Dementsprechend bedarf es eines Screenings. Die beste Datenlage für die nicht-invasive Fibrosemessung liegt bei adulten AIH-Patienten für die transiente Elastographie vor[230]. Auch wenn anhand der mangelnden Datenlage keine klare Empfehlung bezüglich der transienten Elastographie zur Fibroseüberwachung bei Kindern und Jugendlichen mit AIH gemacht werden kann, liegen keine offensichtlichen Gründe vor, warum nicht auch in dieser Altersgruppe dieses Verfahren zu favorisieren sein sollte. Bezüglich der Bedeutung der Elastographie für die Überwachung der Fibroseprogression bei der AIH wird auf *Kapitel 1.12* verwiesen.

2.3 Remissionsinduktion und Remissionserhaltung bei der AIH

Empfehlung 2.7 **geprüft 2026**

Die AIH soll immunsuppressiv behandelt werden, da diese Therapie das Überleben der Patienten verlängert.
[Empfehlungsgrad A, Konsens]

Überleben: moderat ⊕⊕⊕⊖ Lamers et al. 2010[279], Lu et al. 2018[280], Kirk et al. 1980[257]
Biochemische Remission: moderat ⊕⊕⊕⊖ Lamers et al. 2010[279]; Lu et al. 2018[280]
Nebenwirkungen: moderat ⊕⊕⊕⊖ Lamers et al. 2010[279]

PICO-Frage: Vergleich der Überlebens- und Remissionsrate zwischen Therapie mit Prednisolon und/oder Azathioprin vs. Keiner Therapie

Empfehlung 2.8 **geprüft 2026**

Die Induktion der Remission der AIH sollte mit Steroiden erfolgen, wobei bei Erwachsenen eine Dosis von ≤ 0,5mg/kg KG/d Prednisolon in der Regel ausreichend ist und keine Unterlegenheit im Vergleich zu den früheren Empfehlungen einer Dosis von 1mg/kg KG/d gezeigt hat.
[Empfehlungsgrad B, Konsens]

Biochemische Remission: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Gordon et al. 2022[281], Pape et al. 2019[282], Zhang et al. 2019[283], Plagiannakos et al. 2024[266], Aggarwal et al. 2025[284]
Tod/Lebertransplantation: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Gordon et al. 2022[281], Zhang et al. 2019[283]
Nebenwirkungen: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Gordon et al. 2022[281], Pape et al. 2019[282], Zhang et al. 2019[283]

PICO-Frage: Vergleich der Remissionsrate zwischen Induktion einer biochemischen Remission mit < 0.5mg/kg KG/d Prednisolon vs. ≥ 0.5mg/kg KG/d Prednisolon

Empfehlung 2.9 **geprüft 2026**

Für die Manifestation der AIH im Kinder- und Jugendalter können höhere Steroiddosen zur Induktion der Remission eingesetzt werden (in der Regel 2mg/kg KG/d).
[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]

Bei pädiatrischen AIH-Patienten sollte die Steroiddosis von 40 – 60 mg täglich nicht überschritten werden. **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

Literatur: Mieli-Vergani et al. 2018[15]

Empfehlung 2.10 **geprüft 2026**

Die schrittweise Reduktion der Steroiddosis mit dem Ziel der steroidfreien remissionserhaltenden immunsuppressiven Therapie sollte bei der AIH nach 6 – 12 Monaten, begleitend durch die remissionserhaltende Therapie, abgeschlossen sein, sofern eine biochemische Remission erreicht wurde.
[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Lamers et al. 2010[279]

Empfehlung 2.11 **geprüft 2026**

Bei der AIH im Kindes- und Jugendalter kann häufiger die Notwendigkeit bestehen, niedrigdosierte Steroide längerfristig einzusetzen.
[Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens]

Literatur: Mieli-Vergani et al. 2018[15]

Empfehlung 2.12 **geprüft 2026**

Als steroidsparende Substanz für die langfristige Remissionserhaltung bei AIH soll als Erstlinientherapie Azathioprin oder Mycophenolat mofetil (MMF)* eingesetzt werden. Die Wahl sollte anhand des individuellen Risikoprofils der Patienten und der Medikamentennebenwirkungen getroffen werden.
[Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Biochemische Remission: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Yu et al. 2019, Dalekos et al. 2022), Dalekos et al. 2021, Snijders et al. 2024
Nebenwirkungen: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Yu et al. 2019, Dalekos et al. 2022), Dalekos et al. 2021, Snijders et al. 2024
* Da es sich bei MMF um einen Off-Label Use handelt, soll eine entsprechende Aufklärung des Patienten erfolgen.

PICO-Frage: Vergleich der Remissions- und Nebenwirkungsraten zwischen Therapie mit Azathioprin vs. Therapie mit MMF bei therapienaiven AIH-Patienten

Empfehlung 2.13	**geprüft 2026**

Azathioprin oder Mycophenolat mofetil (MMF)* als remissionserhaltende Therapien sollten frühzeitig im Rahmen der Remissionsinduktion begonnen werden, wenn die Diagnose der AIH hinreichend belegt ist.
[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Lamers et al. 2010[279], Snijders et al. 2024.
* Da es sich bei MMF um einen Off-Label Use handelt, soll eine entsprechende Aufklärung des Patienten erfolgen.

Empfehlung 2.14	**geprüft 2026**

Eine steroidfreie Immunsuppression sollte zur Vermeidung von Steroidnebenwirkungen mittel- und langfristig angestrebt werden.
[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Lamers et al. 2010[279], Snijders et al. 2024.

Empfehlung 2.15	**geprüft 2026**

Budesonid kann als Alternative zu Prednisolon bei adulten AIH-Patienten ohne Leberzirrhose zur Reduktion von Steroidnebenwirkungen eingesetzt werden.
[Empfehlungsgrad 0, Konsens]

Biochemische Remission: hoch ⊕⊕⊕⊕ Manns et al. 2010[285], Woynarowski et al. 2013[286]
Nebenwirkungen: hoch ⊕⊕⊕⊕ Manns et al. 2010[285], Woynarowski et al. 2013[286]

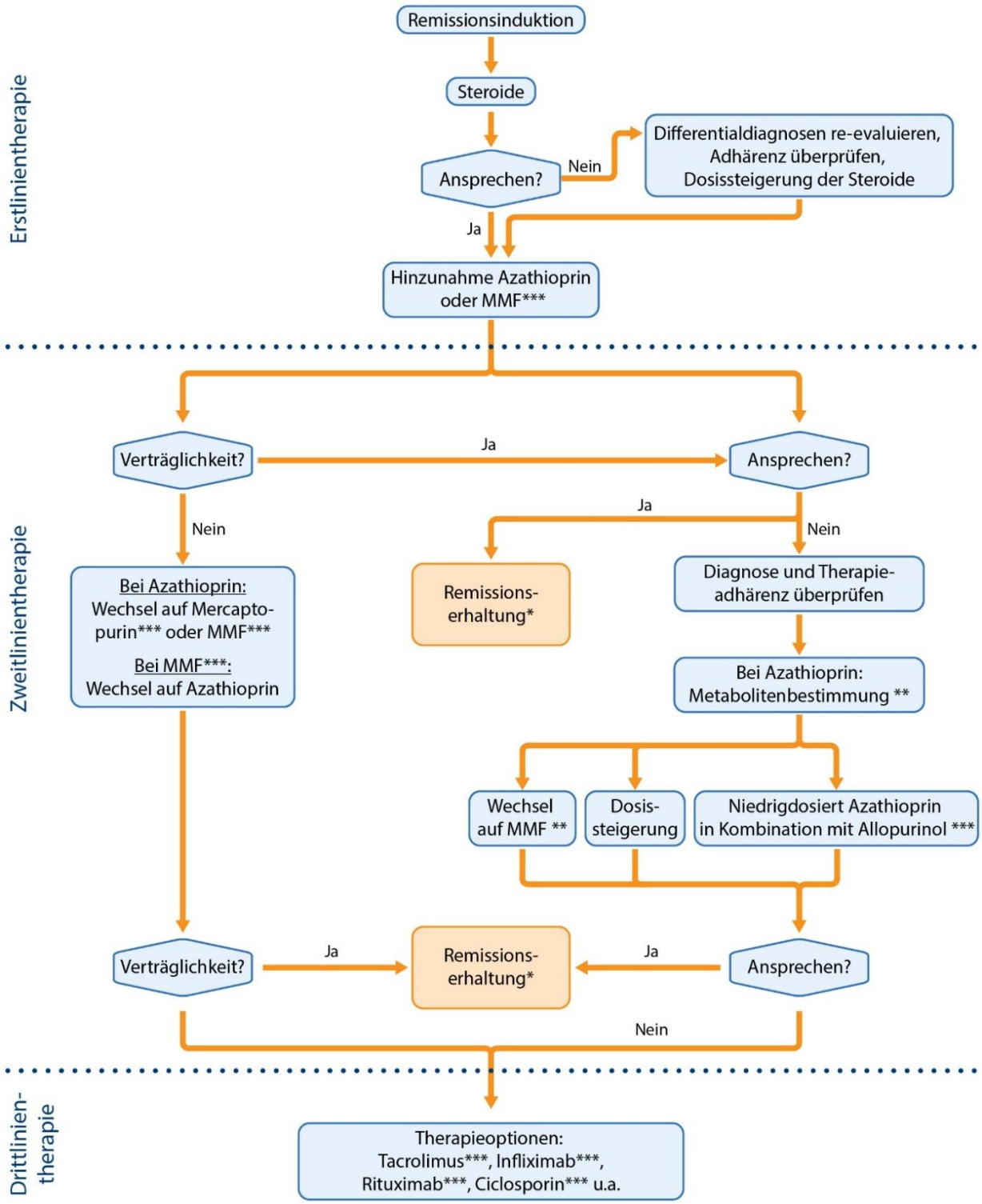
PICO-Frage: Vergleich der Raten der Induktion einer biochemischen Remission ohne Steroidnebenwirkungen für Prednisolon vs. Budesonid

Hintergrund

Die immunsuppressive Therapie der AIH verlängert das Überleben[257-259, 279, 280, 287]. Dies konnte bereits in den 1970er und 1980er Jahren nach Erstbeschreibung der Erkrankung für die Steroidtherapie gezeigt werden. Allerdings besteht fortwährend ein hoher Optimierungsbedarf der AIH-Therapie, da prospektive Registerdaten zeigten konnte, dass die biochemische Remissionsrate nach einem Jahr Therapie bei nur circa 60% und die Nebenwirkungsrate bei circa 30% liegt[288]. Für Erwachsene wurde erst kürzlich beschrieben, dass eine niedrigere Steroiddosis (< 0,5mg/kg Körpergewicht (KG)/d Prednisolon (*Tabelle 9*), also circa 30 – 40mg) ein ähnliches Therapieansprechen und vergleichbare langfristige Remissionsraten aufweist wie die in der Vergangenheit bevorzugte Dosis um 1mg/kg KG/d[281-283]. In einzelnen retrospektiven Kohortenstudien konnten für den Abfall bzw. die Normalisierung der Transaminasen zwischen Patienten mit Prednisolondosen von 20-30mg/d im Vergleich zu solchen mit höheren Dosen kein

signifikanter Unterschied gezeigt werden[266, 284]. Für den Einsatz einer niedrig-dosierten Steroidtherapie (< 1 mg/kg KG/d) zur Remissionsinduktion bei AIH-Patienten im Kindes- und Jugendalter liegen bislang keine ausreichenden Daten vor, sie scheint aber nach individueller Abwägung möglich. Die frühe Kombinationstherapie aus Steroiden und Azathioprin reduziert die notwendige Steroiddosis[260]. Bei einer ikterischen Manifestation der AIH ist es allerdings ratsam, Azathioprin erst bei abfallenden Werten des Gesamtbilirubins zu beginnen wegen der veränderten Pharmakokinetik bei Cholestase und damit erhöhtem Risiko von Toxizität. Bei Unsicherheiten in Bezug auf die Diagnose der AIH und insbesondere bei der möglichen Differentialdiagnose eines medikamentös-induzierten Leberschadens (DILI) sollten Azathioprin und MMF zunächst zurückgehalten werden und der Verlauf der Transamiansen während der Dosisreduktion der Steroide beobachtet werden. Ein Anstieg der Transaminasen während oder nach vollständigem Ausschleichen der Steroide spricht für die Diagnose einer AIH und dann kann zu diesem Zeitpunkt die langfristige remissionserhaltene Therapie begonnen werden.
In einer randomisiert-kontrollierten Studie wurde für die Erstlinientherapie der AIH kürzlich Azathioprin im Vergleich zu MMF untersucht [289]. Die Remissionsinduktion war zuvor durch ein kurzes Intervall mit einer Steroid-Monotherapie begonnen worden. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass unter MMF die Nebenwirkungsrate signifikant geringer und die biochemische Ansprechrate signifikant höher ist. Die Dosierung von Azathioprin erfolgte hier nicht gesteuert durch eine Bestimmung der Azathioprinmetabolite. Es liegen keine Vergleichsstudien zwischen optimierter, metabolitengesteuerter Azathioprin-Therapie und einer Therapie mit MMF vor.
Bei erwachsenen Patienten ohne Leberzirrhose kann alternativ zu Prednisolon und Azathioprin eine Remissionsinduktion mit einer Kombinationstherapie aus Budesonid (9 mg/d) und Azathioprin (1 – 2 mg/kg KG/d) mit weniger steroidbedingten Nebenwirkungen durchgeführt werden[285]. Kontrovers wird der Vergleich der Remissionsraten zwischen Budesonid und Prednison in der randomisiert-kontrollierten Zulassungsstudie von Budesonid für die AIH diskutiert[285]. In einer retrospektiven multizentrischen Kohorten-Studie[290] aus Spanien wurden geringere Remissionsraten für Budesonid berichtet als in der Zulassungsstudie und insbesondere bei Patienten mit höherer entzündlicher Aktivität geland die Remissionsinduktion signifikant weniger häufig mit Budesonid als im Vergleich zu Prednisolon[290]. Dabei wiesen die beiden Vergleichsgruppen Unterschiede in der Dauer der Steroidgabe auf, sodass ein Vergleich beider Studien, auch bedingt durch das unterschiedliche Design, schwierig erscheint. Auch liegen nur wenige Daten für den Langzeitgebrauch von Budesonid bezüglich Nebenwirkungen, Remissions- und Relapseraten vor[291]. Die Gabe von Budesonid bei fortgeschrittener Fibrose oder Leberzirrhose ist laut Arzneimittelempfehlung kontraindiziert aufgrund verminderter hepatischer Metabolisierung mit erhöhter systemischer Nebenwirkungsrate und aufgrund der Sorge vor mesenterialen Thrombosen[292-294]. In einer Kohorte von AIH-Patienten im Kindes- und Jugendalter zeigte sich für Budesonid eine ähnliche Effektivität in der Remissionsinduktions- und Remissionserhaltungstherapie und eine geringere Gewichtszunahme im Vergleich zu einer relativ hochdosierten Predniso(lo)n-Dauertherapie[286]. Allerdings waren die in dieser Kohorte erzielten Remissionsraten gering, sodass bei eingeschränkter Aussagekraft dieser Studie ohne weitere prospektive Studien keine Aussage zum Einsatz von Budesonid in der Remissionsinduktion bei Kindern und Jugendlichen gemacht werden kann[15, 286]. Aktuelle klinischen Studien für adulte Patienten untersuchen derzeit alternative Therapiestrategien für die Remissionsinduktion, insbesondere um die Rate der Nebenwirkungen zu senken und gleichzeitig die Rate der Remissionen zu

steigern. Solche Therapiealternativen können anti-Tumornekrosefaktor alpha als Ersatz für Steroide (EudraCT: 2017-003311-19) sein[295]. Weiterhin werden in Vergleichsstudien unterschiedliche Regime der Zweitlinientherapie, wie beispielsweise MMF vs. Tacrolimus, untersucht[296]. Es wird darauf verwiesen, dass entsprechende Studien zum Veröffentlichungszeitpunkt diese Leitlinie bereits veröffentlicht sein könnten.



* in der Phase der Remissionserhaltung sollte die Dosis der Steroidtherapie minimiert bzw. sollten optimalerweise die Steroide vollständig ausgeschlichen werden.

** Nach Weltzsch et al. Hepatology. 2024
- Wechsel auf MMF, wenn 6-TGN ≥ 223pmol/0,2ml:
- Dosissteigerung von Azathioprin, wenn Ratio 6-MMP/6-TGN < 5
- Wechsel auf niedrigdosiertes Azathioprin (Reduktion auf 25-50% der Ausgangsdosis) und Hinzunahme von Allopurinol, wenn Ratio 6-MMP/6-TGN ≥:5

*** Da es sich bei diesen Therapien um Off-Label Use handelt, soll eine entsprechende Aufklärung des Patienten erfolgen.

Illustration: www.hegasy.de

Abbildung 4: Entscheidungsbaum für die Therapie der AIH [starker Konsens]

Tabelle 9: Monitoring und Dosierungsvorschläge bei AIH nach Einleitung der Erstlinientherapie (individuelle Prüfung und Anpassung erforderlich) [Konsens]

Zeit nach Therapiebeginn	1 - 4 Wochen	2 - 3 Monate	3 - 6 Monate	6 - 12 Monate	> 1 Jahr
Intervalle der Leberwertkontrollen	alle 1 - 2 Wochen	Alle 4 Wochen	Alle 6 Wochen	Alle 2 - 3 Monate	Alle 3 - 6 Monate
Angestrebte Prednisolondosis für adulte Patienten*	Ca. 0,5mg/kg KG/d# (zumeist 30 – 40mg/d)	5 - 15mg/d	Abgesetzt oder < 7,5mg/d	abgesetzt	
Angestrebte Prednisolondosis für pädiatrische Patienten	1 – 2mg/kg KG/d (maximal 40 - 60mg/d	5 – 15mg/d	5mg/d	niedrig-dosiert	abgesetzt
Angestrebte Azathioprindosis für adulte UND pädiatrische Patienten**	0,5mg/kg KG/d	1,0 – 2,0 mg/kg KG/d	1,0 – 2,0 mg/kg KG/d	1,0 – 2,0 mg/kg KG/d	
Angestrete Dosis für Mycophenolat mofetil (MMF)*,## für adulte Patienten**	1g/d	2g/d	2g/d	2g/d	
Angestrete Dosis für Mycophenolat mofetil (MMF)*,## für pädiatrische Patienten**	20-40mg/kg KG/d	20-40mg/kg KG/d	20-40mg/kg KG/d	20-40mg/kg KG/d	

* Bei einer akut-schweren Hepatitis (siehe Definition Empfehlung 2.16) oder bei Nicht-Ansprechen (siehe *Definition in Tabelle 8*) können höhere Prednisolondosen notwendig sein
** zur Therapiesteuerung kann die Bestimmung der Azathioprinmetabolite angewendet werden (siehe Empfehlung 2.24)
***sehr unsichere Evidenz für den Langzeitverlauf unter MMF-Therapie; keine Daten für pädiatrische Patienten
siehe *Empfehlung 2.8 für das Evidenzprofil von Prednisolon in der Dosis ca. 0,5mg/kg KG/d*
Da es sich bei dieser Therapie um einen Off-Label Use handelt, soll eine entsprechende Aufklärung des Patien-ten erfolgen.

2.4 Therapie der AIH – in speziellen klinischen Situationen

Empfehlung 2.16 **geprüft 2026**

Alle AIH-Patienten mit

- einer akut-schweren Verlaufsform, definiert als akut-ikterische Hepatitis mit einem INR > 1,5 ohne Vorliegen einer hepatischen Enzephalopathie (HE)
- einem akuten Leberversagen mit Vorliegen einer HE
- einer Leberzirrhose
- der Notwendigkeit zur Drittlinientherapie

sollten zeitnah und zumindest einmalig einem Experten- und Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden, da die Notwendigkeit einer Lebertransplantation droht.
[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: De Martin et al. 2021[297], Czaja et al. 1987[298]

Empfehlung 2.17 **geprüft 2026**

Bei einer akut-schweren Verlaufsform kann ein zeitlich begrenzter Therapieversuch mit hochdosierten intravenösen Steroiden (mindestens 1 mg/kg KG/d Prednisolon) erfolgen.
Dabei sollen insbesondere das Infektionsrisiko und die Komorbiditäten beachtet werden.
[Expertenkonsens, Empfehlung offen|starke Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Téllez et al. 2022[299], De Martin et al. 2021[297]

Empfehlung 2.18 **geprüft 2026**

Die Therapieprinzipien der AIH sollen auch für ältere Patienten gelten.
[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Durazzo et al. 2019[300]

Empfehlung 2.19 **geprüft 2026**

Der Transitionsprozess sollte frühzeitig unter Berücksichtigung des Entwicklungsstandes des Kindes oder Jugendlichen begonnen und mehrere Jahre interdisziplinär in enger Kooperation umgesetzt werden.
[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Vajro et al. 2018[301], Vittorio et al. 2023[302]

Hintergrund

Die AIH weist ein breites Spektrum an Manifestationsformen hinsichtlich zeitlicher Dynamik, Ausmaß des Leberschadens und Aggressivität der Entzündung auf. Die AIH kann sich als akut-schwere Form präsentieren, die zum akuten Leberversagen voranschreitet. Zum Teil stellen sich die Patienten mit einem akuten Leberversagen erstmalig vor. Dies trifft vor allem auf pädiatrische und jugendliche AIH-Patienten zu[303].

Bei einer akut-schweren Verlaufsform oder einem beginnenden Leberversagen kann bei stabiler klinischer Situation ein zeitlich begrenzter und rasch eingeleiteter Therapieversuch mit hohen Steroiddosen (mind. 1mg/kg KG/d, bis 2mg/kg KG/d bei Kindern) durchgeführt werden. Bei fehlendem Ansprechen innerhalb der ersten 3 Tage bis 2 Wochen oder bei Verschlechterung des MELD-Scores nach 7 Tagen sollte eine Lebertransplantation evaluiert werden[299, 304-308]. Der MELD-(Model for End-stage Liver Disease) Score errechnet sich aus den Laborwerten Bilirubin, Kreatinin und INR und hat prognostischen Wert für die Sterblichkeit bei Leberzirrhose. Er wird in Form unterschiedlicher Abwandlungen in vielen

Ländern für die Priorisierung bei der Organzuteilung im Rahmen einer Lebertransplantation verwendet. Ab Anfang 2025 gilt für Deutschland der ReMELD-Na-(Refitted Model for End-Stage Liver Disease with Sodium) Score, der zusätzlich zum klassischen MELD-Score noch das Serum-Natrium berücksichtigt. Bei der akut-schweren AIH weist der sogenannte SURFASA Score, der die baseline-INR sowie das Therapieansprechen von INR und Bilirubin an Tag 3 nach Therapiebeginn berücksichtigt, neben den klassischen Risikozeichen und Risikoscores, eine gute Vorhersagekraft für das Steroidansprechen auf[297]. Die Studienlage bezüglich der Grenzwerte ist allerdings noch unklar und es bedarf einer Validierung[309]. Unter hochdosierter Steroidtherapie bei einer akut-schweren Verlaufsform, insbesondere im Setting eines akut-auf-chronischen Leberversagens bei bestehender Leberzirrhose, ist das Infektionsrisiko erhöht[297] und die Notwendigkeit einer antiinfektiven Prophylaxe sollte geprüft werden.

Es liegen keine Daten für die AIH im Erwachsenenalter vor, die einen Vorteil einer altersabhängigen Anpassung der Therapie zeigen, auch nicht für das höhere Alter. Somit gelten die Therapieprinzipien der AIH auch für ältere Patienten. Diese werden in Deutschland allerdings seltener als jüngere Patienten immunsuppressiv mit der Standardtherapie behandelt, was eine Unterversorgung dieser Patientengruppe aufzeigt, die somit höherer Aufmerksamkeit bedarf[248].

Als Transition wird die Behandlungsphase definiert, in der der Patient von der Kinder- und Jugendmedizin in die internistische medizinische Betreuung wechselt. Für die Transition pädiatrischer Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen gibt es keine generellen Vorgaben. Während Einigkeit zum Ziel und Zweck der Transition besteht, gibt es derzeit keine definierten und von den Kostenträgern unterstützte Transitionsstrategie[301, 302]. Eine evidenzbasierte Umsetzung einer systematischen Transitionspolitik bei pädiatrischen hepatobiliären Erkrankungen ist nach wie vor durch einen Mangel an solider Evidenz eingeschränkt. Publizierte Evidenz zur Transition Kinder- und Jugendlicher mit hepatobiliären Erkrankungen gibt es nur für lebertransplantierte Patienten[310, 311]. Ziel einer optimalen Transition ist es, die Adhärenz des Patienten bezüglich medizinischer Betreuung und Einnahme der Medikation zu unterstützen. Eine erfolgreiche Transition sollte junge Erwachsene hervorbringen, die in der Lage sind, selbständig mit ihrer chronischen Erkrankung zu leben und sich im Gesundheitssystem zurecht zu finden. Für den Zeitpunkt der Transition sind neben dem chronologischen Alter des Kindes die körperliche, mentale und emotionale Entwicklung des Jugendlichen, dessen Eigenverantwortlichkeit sowie sozioökonomische Faktoren zu berücksichtigen. Optimalerweise erfolgt der Transitionsprozess über einen längeren Zeitraum in enger Zusammenarbeit von pädiatrischen und internistischen Hepatologen unter Einbeziehung der Sorgeberechtigten vor dem finalen Übergabetermin. Eine gemeinsame Struktur als überregionales oder aber auch lokales, zentrumspezifisches Transitionsprogramm mit Personal bestehend aus ärztlichem Dienst, Psychologen und/oder Sozialarbeitern auf pädiatrischer und internistischer Seite wäre die ideale Voraussetzung für den Übergang junger Menschen in die Welt der Erwachsenenmedizin. Thematisch sollte neben den Informationen zur Therapie, deren Nebenwirkungen und krankheitsbedingten Komplikationen weitere Beratungen zu den individuellen Bildungs- und Karrieremöglichkeiten, sozialmedizinische Aspekte und Sexualität beinhalten. Besonderes Augenmerk ist auf junge Patienten mit zusätzlichen Lernbedürfnissen zu richten, bei denen sich der Transitionsprozess als problematischer erweisen und individuelle Maßnahmen erfordern kann. Es ist in jedem Fall ratsam, frühzeitig den internistischen Weiterbehandler auszuwählen und zu kontaktieren, um eine enge Zusammenarbeit zu gewährleisten.

2.5 Nebenwirkungen der Therapie der AIH

Empfehlung 2.20 **geprüft 2026**

Nach Beginn einer immunsuppressiven Therapie der AIH sollten regelmäßige Verlaufskontrollen stattfinden. Potenzielle Nebenwirkungen der Immunsuppressiva sollten intervallmäßig überprüft werden mittels Anamnese und Laborkontrollen.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Die häufigen und ernsten Nebenwirkungen der Standardtherapie der AIH sollten sowohl dem mitbehandelnden Pädiater bzw. dem Hausarzt/Internisten als auch dem Hepatologen bekannt sein, um entsprechende Symptome regelmäßig und frühzeitig abzufragen oder Laboruntersuchungen zum Screening anzuordnen. Steroidnebenwirkungen wie Wachstumsretardierung im Kindesalter, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Gewichtzunahme, Glaukom und Katarakt, Osteoporose und psychische Nebenwirkungen mit einem breiten Spektrum von Schlaf- und Konzentrationsstörungen, von Depression bis hin zur Psychose sollten vorrangig Beachtung finden. Auch eher kosmetische Nebenwirkungen der Steroide wie Dehnungsstreifen, Akne und cushingoider Habitus müssen aktiv angesprochen und die Belastung durch diese Symptome erfragt werden, da diese zu einer deutlichen Minderung der Lebensqualität führen und auch die Therapieadhärenz negativ beeinflussen können.

Bei Azathioprin sind als Nebenwirkungen eine gastrointestinale Unverträglichkeit, Knochenmarksschädigung, Pankreatitis, Hepatotoxizität mit zumeist betonter Cholestase und Malignome der Haut oder des lymphatischen Systems am relevantesten. Der Nutzen einer Bestimmung der Thiopurin-S-Methyltransferase- (TPMT-) Aktivität, um die Toxizität von Azathioprin abzuschätzen, ist unsicher, da nur ca. 0,3 – 0,5% der Bevölkerung eine sehr niedrige Aktivität aufweisen und die Vorhersagewahrscheinlichkeit einer Leukopenie durch die TPMT-Typisierung begrenzt ist[312, 313].

Vor dem Beginn von MMF sollte die Familienplanung mit den Patienten besprochen werden. Es gilt die Empfehlung, dass unter MMF sowohl Frauen als auch Männer eine strenge Kontrazeption anwenden sollen. Auf Infektanfälligkeit, Leukopenie und gastrointestinale Unverträglichkeit sollte geachtet werden.

Empfehlung 2.21 **geprüft 2026**

Das Vorliegen einer Depression und die Lebensqualität sollten bei AIH-Patienten zumindest einmal pro Jahr und zusätzlich bei klinischem Verdacht überprüft werden, insbesondere unter der Therapie mit Steroiden. Eine Steroidtherapie ist mit einer reduzierten Lebensqualität und einem erhöhten Risiko für eine Depression assoziiert.

[Empfehlungsgrad B, Konsens]

Depression: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Schramm et al. 2014[314], Sockalingam et al. 2012[315], Wong et al. 2018[316]

Lebensqualität: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Michel et al. 2021[317], Janik et al. 2019[318], Takahashi et al. 2018[319], Wong et al. 2018[316], Bozzini et al. 2019[208]

PICO-Frage: Vergleich der Lebensqualität und der Prävalenz einer Depression unter Steroidtherapie vs. Nicht- steroidbasierten Therapie

Empfehlung 2.22 **geprüft 2026**

AIH-Patienten unter Steroidtherapie sollten zumindest einmal pro Jahr auf Faktoren des metabolischen Syndroms gescreent werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Jalal et al. 2022[320]

Hintergrund

Patienten mit AIH berichten häufig von einer Reduktion ihrer Lebensqualität aufgrund depressiver Symptome, Müdigkeit und Angst vor dem weiteren Krankheitsverlauf[316-318, 321]. Sowohl verminderte Lebensqualität als auch Depression sind mit der Einnahme von Kortikosteroiden assoziiert[314]. Eine Reduktion der Lebensqualität kann sich negativ auf die Therapieadhärenz auswirken[315]. Das Erfragen und die Würdigung entsprechender Symptome können eine vertrauensbildende Grundlage in der Arzt-Patienten-Beziehung schaffen, die sich positiv auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt[322]. Hierbei wird auch auf die allgemeinen diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen der aktuell überarbeiteten Nationalen Versorgungsleitlinie „Unipolare Depression“ für adulte Patienten und der Leitlinie zur „Behandlung von depressiven Störungen bei Kindern und Jugendlichen“ verwiesen[323, 324]. Auch die Medikamenten-Compliance muss regelmäßig abgefragt werden, da eigenständige Therapiepausen relativ häufig sind[325].

Das metabolische Syndrom geht mit einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung einher[326]. Eine metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung (MASLD) tritt bei 17 – 33% der AIH-Patienten auf und die Koinzidenz beider Erkrankungen war in einer kleinen Studie mit höheren Raten von Leberzirrhose und erhöhter Mortalität assoziiert[327, 328]. In einer weiteren Studie war das Vorhandensein von Faktoren des metabolischen Syndroms invers mit dem Erreichen einer biochemischen Remission der AIH korreliert[320]. In kürzlichen Studien konnte bestätigt werden, dass bei Koexistenz einer steatotischen Lebererkrankung mit der AIH deren Verlauf und die Gesamtprognose negativ beeinflusst werden[329, 330]. Entsprechend ist bei Vorliegen dieser Faktoren eine Individualisierung der immunsuppressiven Therapie und die spezifische Therapie von Komorbiditäten notwendig. Es liegen keine spezifischen Empfehlungen für den Lebensstil von AIH-Patienten vor, die sich positiv auf die Prognose auswirken würden.

2.6 Zweit- und Drittlinientherapie der AIH

Empfehlung 2.23 **geprüft 2026**

Bei unzureichendem Therapieansprechen auf die Erstlinientherapie gilt für die Zweitlinientherapie der AIH:

Liegt ein unzureichendes Therapieansprechen vor, kann zunächst die Therapie mit Azathioprin optimiert werden, bevor alternative Immunsuppressiva eingesetzt werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]

Literatur: Lohse et al. 2020[271]

Empfehlung 2.24 **geprüft 2026**

Zur Optimierung der Azathioprintherapie mit dem Ziel einer kompletten biochemischen Remission der AIH kann eine Bestimmung der Thiopurinmetabolite erfolgen.

[Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Biochemische Remission: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Candels et al. 2021[331], Bolia 2021 et al.[332], Weltzsch et al. 2024[333]

PICO-Frage: Vergleich der Rate der biochemischen Remission unter Monitoring der Azathioprin-Metabolite vs. Ohne Monitoring der Azathioprin-Metabolite

Empfehlung 2.25 **geprüft 2026**

Die Bestimmung der Azathioprinmetabolite kann auch dazu verwendet werden, die Therapieadhärenz der Patienten zu überprüfen.

[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]

Literatur: Bak-Drabik et al. 2021[334]

Empfehlung 2.26 **geprüft 2026**

Es kann keine Empfehlung abgegeben werden, welches alternative Immunsuppressivum bei unzureichendem Ansprechen auf Azathioprin bei der AIH favorisiert werden soll.

[Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Mortalität: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Zizzo et al. 2017[335], Efe et al. 2018[336], Abdollahi et al. 2020[337], Nastasio et al. 2019[338]

Biochemische Remission: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Zizzo et al. 2017[335], Efe et al. 2018[336], Abdollahi et al. 2020[337], Nastasio et al. 2019[338]

Nebenwirkungen: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Zizzo et al. 2017[335], Efe et al. 2018[336], Abdollahi et al. 2020[337], Nastasio et al. 2019[338]

PICO-Frage: Vergleich der Rate der biochemischen Remission unter Therapie mit Mycophenolat mofetil vs. Alternativen Immunsuppressiva wie Tacrolimus, Ciclosporin oder anti-TNFalpha-Inhibitoren

Hintergrund

Beim unzureichenden Therapieansprechen wird zwischen einem Nichtansprechen, d.h. weniger als 50% Abfall der Transaminasen innerhalb von 4 Therapiewochen, und einem insuffizienten Ansprechen, d.h. eine fehlende Normalisierung der Alanin-Aminotransferase (ALT), der Aspartat-Aminotransferase (AST) und des Immunglobulin G (IgG) bzw. der Gammaglobuline 6 Monate nach Therapiebeginn unterschieden[261] (*Tabelle 8*). Ein unzureichendes Therapieansprechen geht mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen einher[339, 340]. In diesen Fällen ist die Therapieadhärenz oder das Vorliegen einer anderen (oder zusätzlichen) Lebererkrankung zu prüfen. Bei Nichtansprechen wäre der nächste Schritt, ein

auf autoimmune Lebererkrankungen spezialisiertes Leberzentrum zu kontaktieren und die Dosis von Prednisolon (i.d.R. auf 1mg/kg KG/d) und Azathioprin (i.d.R. auf 1,5 - 2,0mg/kg KG/d) zu steigern.
Bei unzureichendem Ansprechen ist eine Bestimmung der Thiopurinmetabolite sinnvoll, um die Therapieadhärenz zu prüfen und die Thiopurindosierung zu steuern[334, 341]. Eine mittlere 6-Thioguanin-Nukleotidkonzentration (6-TGN) von > 220 pmol/8 × 108 Erythrozyten war in mehreren Studien mit einer höheren Remissionsrate bei Erwachsenen assoziiert und Patienten in biochemischer Remission hatten höhere 6-TGN-Konzentrationen[313, 331-333]. Grundsätzlich ist das Therapiemonitoring der Azathioprin-Metabolite mit einer höheren Rate an biochemischer Remission assoziiert[313, 331-333, 341]. Die Wertigkeit der Metabolitenbestimmung bei pädiatrischen Patienten ist noch nicht geklärt[342-344].
In der Metaanalyse von Bolia et al. zeigte sich, dass insbesondere die Untergruppe der Kinder und Jugendlichen in biochemischer Remission signifikant höhere 6-TGN-Spiegel aufwiesen[332]. Bei zu niedrigen 6-TGN Spiegeln, und insbesondere gleichzeitig hoher 6-Methyl-Mercaptopurin- (6-MMP-) Konzentration kann bei Erwachsenen eine Therapie mit Allopurinol (100 mg/d) unter einer Dosisreduktion von Azathioprin auf 25-50% der Ausgangsdosis erwogen werden, um die Metabolisierung auf dem 6-MMP-Weg zu blocken und höhere 6-TGN-Spiegel mit höherer Wirksamkeit zu erreichen[271, 333, 345]. In einer aktuellen multizentrischen Studie wurde ein therapeutischer Algorithmus vorgeschlagen, wie anhand der Metabolitenbestimmung die Thiopurintherapie der AIH optimiert bzw. angepasst werden kann, wenn keine komplette biochemische Remission erreicht wird. Dieser Algorithmus umfasst die Optionen Dosissteigerung von Azathioprin, Wechsel auf dosisreduziertes Azathioprin in Kombination mit Allopurinol oder Wechsel auf eine alternative immunsuppressive Therapie (*Abbildung 4*)[333]. Als Alternativen kommen MMF oder Drittlinienmedikamente in Frage, wobei die größte Datenbasis für MMF[335, 346-348] und Calcineurininhibitoren[347, 349-351] vorliegt. Der Algorithmus zur Therapieoptimierung anhand der Azatioptinmetabolite wurde bisher noch nicht validiert.

Empfehlung 2.27 **geprüft 2026**

Bei Unverträglichkeit von Azathioprin können als Therapiealternativen 6-Mercaptopurin oder Mycophenolat mofetil (MMF) bei der AIH zum Einsatz kommen.* Es liegen keine belastbaren Vergleichsstudien vor, die eine Substanz favorisieren würden.
[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]

Literatur: Lohse et al. 2020[271]

* Da es sich bei Mercaptopurin und MMF um einen Off-Label Use handelt, soll eine entsprechende Aufklärung des Patienten erfolgen.

Empfehlung 2.28 **geprüft 2026**

Bei Unverträglichkeit bzw. unzureichendem Therapieansprechen auf die Erst- und Zweitlinientherapie sollten AIH-Patienten an ein auf autoimmune Lebererkrankungen spezialisiertes Leberzentrum zur Planung einer Drittlinientherapie überwiesen werden.
[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Empfehlung 2.29 **geprüft 2026**

Komplementäre Therapien haben keinen gesicherten Stellenwert für die Therapie der AIH und sollen den Beginn einer effektiven immunsuppressiven Therapie nicht verzögern.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Wenn Azathioprin aufgrund von Nebenwirkungen nicht toleriert wird bzw. nicht auf die notwendige effektive Dosierung gesteigert werden kann, können 6-Mercaptopurin (Startdosis mit 30 - 50mg/d, als Einzeldosis) oder MMF (bis zu 2g/d, verteilt auf zwei Einzeldosen) als therapeutische Alternative eingesetzt werden[271]. Retrospektiven Studien zeigen Remissionsraten von 80 – 90% unter MMF-basierter Therapie bei Unverträglichkeit der Erstlinientherapie[346, 347]. Eine initiale Dosierung von 20mg/kg KG/d MMF (verteilt auf zwei Einzeldosen) wird bei pädiatrischen Patienten auf bis zu 40mg/kg KG/d (verteilt auf zwei Einzeldosen) gesteigert, um gastrointestinale Nebenwirkungen zu minimieren[336]. Für den Einsatz von 6-Mercaptopurin bei Kindern liegen keine Daten vor. Die Ergebnisse einer prospektiven Vergleichsstudie zwischen MMF und Tacrolimus bei unzureichendem Therapieansprechen der Standardtherapie sind ausstehend (NCT05221411).

Wenn es auch bei der Zweitlinientherapie der AIH zu Unverträglichkeiten und/oder zu einem unzureichenden Therapieansprechen kommt, ist eine Drittlinientherapie notwendig. Diese soll wegen der Komplexität und Risiken an einem auf autoimmune Lebererkrankungen spezialisierten Zentrum erfolgen. Für die Auswahl einer Drittlinientherapie können keine evidenzbasierten Empfehlungen ausgesprochen werden, da keine vergleichenden Studien vorliegen[271]. Es sollen die Vor- und Nachteile der jeweiligen Therapien (*Tabelle 10*) gegeneinander abgewogen werden. Neben den in *Tabelle 10* aufgeführten Drittlinienmedikamenten liegen auch noch Fallberichte für Sirolimus, Everolimus, Rituximab, Cyclophosphamid und Methotrexat (MTX) vor[271]. Von den letztgenannten Substanzen weist Rituximab die größere Datenbasis auf[352, 353]. Einzelfallberichte liegen auch für neuere immunmodulatorische Medikamente aus dem Feld der Rheumatologie und der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen vor[354, 355]. Vom europäischen Referenznetzwerk für seltene Lebererkrankungen (ERN RARE-LIVER) und der internationalen AIH-Studiengruppe (IAIHG) wurden Dosierschemata für die Drittlinientherapien vorgeschlagen[271]. Geeigneten Patienten sollte der Einschluss in laufende Studien oder Registern angeboten werden.

Es liegen keine Daten vor, die einen Stellenwert von Phytotherapeutika wie beispielsweise Mariendistel (Silybum marianum) oder Artischocke (Cynara scolymus) oder anderen Nahrungsergänzungsmitteln bei der Therapie der AIH rechtfertigen würden.

Tabelle 10: Auswahl von Drittlinientherapien der AIH

Medikament	Vorteile	Auswahl von Nebenwirkungen	Typische Dosierung	Zielspiegel
Tacrolimus*	Verbreitete Möglichkeit der Spiegelbe-	Niereninsuffizienz, Diabetes	a) 0,06mg/kg KG zweimal tgl	a) <8ng/ml b) 3 – 5ng/ml

	stimmung (Compliance-überprüfung, Therapiesteuerung)	mellitus, neurologische Störungen	b) 0,05mg/kg zweimal tgl	
Ciclosporin*	Verbreitete Möglichkeit der Spiegelbestimmung	Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, neurologische Störungen	a) 2mg/kg KG zweimal tgl b) 4mg/kg KG zweimal tgl	<120ng/ml
Infliximab*	Infusionstherapie zur Sicherstellung der Therapieadhärenz	Reaktivierung Tuberkulose	5mg/kg KG in Woche 0, 2, 6, und alle 4 – 8 Wochen danach	Nicht definiert

a: Dosis für Erwachsene, b: Dosis für Kinder und Jugendliche
* Da es sich bei diesen Therapien um einen Off-Label Use handelt, soll eine entsprechende Aufklärung des Pati-enten erfolgen.

2.7 Therapieauslassversuch bei der AIH

Empfehlung 2.30 **geprüft 2026**

Vor einem Auslassversuch der Therapie sollte eine biochemische Remission für mindestens zwei Jahre unter Erhaltungstherapie (vorzugsweise Monotherapie) angestrebt werden.
[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Van Gerven et al. 2013[356]

Empfehlung 2.31 **geprüft 2026**

Bei adulten AIH-Patienten ohne Leberzirrhose und vollständiger laborchemischer Remission über mind. 2 Jahre soll keine routinemäßige Leberbiopsie vor Auslassversuch der immunsuppressiven Therapie erfolgen.
[Empfehlungsgrad A, Konsens]

Relapse Rate: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Ben Merabet et al. 2021[357], Cavus et al. 2022[358], Guirguis et al. 2018[359], Hartl et al. 2015[360]

PICO-Frage: Vergleich der Relapse-Rate der AIH, wenn zuvor zur Quantifizierung der intrahepatischen Entzündung eine Leberbiopsie durchgeführt wurde vs. wenn zuvor keine Leberbiopsie durchgeführt wurde

Empfehlung 2.32 **geprüft 2026**

Bei pädiatrischen AIH-Patienten kann eine Leberbiopsie vor dem Ausschleichen der Therapie erwogen werden.
[Empfehlungsgrad 0, Konsens]

Relapse Rate (pädiatrisch): niedrig ⊕⊕⊖⊖ Maggiore et al. 2022[72]
Literatur: Mieli-Vergani et al. 2009[361], Samyn et al. 2023[362]

Empfehlung 2.33 **geprüft 2026**

AIH-Patienten sollen vor Auslassversuch der Therapie darüber aufgeklärt werden, dass das Risiko für ein Wiederauftreten der AIH in den Folgejahren nach Ausschleichen der Therapie deutlich erhöht ist.
[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Van Gerven et al. 2013[356]

Hintergrund

Da die AIH sich auf der Basis einer genetischen Prädisposition entwickelt, ist sie grundsätzlich als eine lebenslange Krankheit zu betrachten. Deshalb gelingt es nur bei einem geringen Anteil der Patienten, die immunsuppressive Therapie langfristig erfolgreich auszuschleichen[15, 29, 356]. Ein Auslassversuch sollte im Allgemeinen erst nach 2 - 3 Jahren (3 - 5 Jahre im Kindes- und Jugendalter) Therapie mit vollständiger laborchemischer Remission versucht werden. Das Rückfall-/Relapserisiko beträgt insgesamt circa 80 - 90% in den ersten 5 Jahre nach Ausschleichen[356]. Prädiktoren für einen frustranen Auslassversuch sind eine persistierende histopathologische Inflammation und die Höhe der Transaminasen und des IgG (für beide Parameter auch innerhalb des Normbereiches). Ein IgG-Wert < 12g/l, niedrignormale Transaminasen und ein mHAI ≤ 3 Punkten erhöhen die Erfolgsaussichten des Auslassversuches[360]. In einer Arbeit, die sowohl Erwachsene als auch Kinder einschloss, waren das Alter unter 18 Jahren und das Vorliegen einer Zirrhose zum Zeitpunkt der Diagnose Indikatoren für eine schlechte Kurz- und Langzeitprognose[363].

Eine Leberbiopsie muss bei adulten Patienten nicht standardmäßig vor einem Therapieauslassversuch durchgeführt werden. Die Quantifizierung der Inflammation kann hilfreich sein, um abzuschätzen, wie erfolgsversprechend der Auslassversuch verlaufen wird[357, 358, 360, 364]. Allerdings fehlen konkrete Marker, sowohl histologisch als auch serologisch, die eine gute Vorhersagekraft für einen Relapse haben. Ein stufenweises Ausschleichen der Immunsuppression hilft dabei, ein Wiederaufflammen der Leberentzündung frühzeitig zu erkennen und um einen abrupten und starken Anstieg der Entzündung zu verhindern. Bei Kindern und Jugendlichen konnte in einer retrospektiven Analyse kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit oder ohne Biopsie vor Auslassversuch hinsichtlich Rate eines Relapse festgestellt werden[72]. Allerdings handelt es sich hierbei um Ergebnisse eines einzelnen französischen Zentrums, die zunächst noch validiert werden müssen, bevor auch bei pädiatrischen AIH-Patienten vermehrt von einer Biopsie vor Auslassversuch Abstand genommen werden kann.

2.8 AIH und hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Empfehlung 2.34 **geprüft 2026**

Patienten mit einer durch AIH bedingten Leberzirrhose sollen entsprechend der nationalen Leitlinie zum HCC regelmäßig gescreent werden.
[Expertenkonsens, starke Empfehlung, Konsens]

Literatur: Bitzer et al. 2024[6]

Hintergrund

Die Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms (HCC) bei AIH-Patienten ist unterschiedlich im internationalen Vergleich und abhängig von den verschiedenen Kollektiven und Populationen, die bisher analysiert wurden[163, 246, 365-368]. Eine Leberzirrhose ist der wichtigste Risikofaktor für das HCC bei der AIH, wobei das Risiko für ein HCC bei einer AIH-bedingten Leberzirrhose geringer ist als bei Patienten mit einer Leberzirrhose auf dem Boden einer chronischen Virushepatitis oder einer Hämochromatose[369]. Für das Screening von zirrhotischen AIH-Patienten auf ein HCC wird auf die nationale Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome“[370] verwiesen.

Für das HCC bei AIH-Patienten besteht größerer Forschungsbedarf. Beispielsweise gehört die Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren bei fortgeschrittenen Tumorstadien aufgrund der relativ guten Wirksamkeit generell zur Erstlinientherapie des HCC. Allerdings wurde diese Therapie den AIH-Patienten in der Vergangenheit aus Sorge vor einem Schub der AIH häufig vorenthalten. Es ist hierbei allerdings völlig unklar, wie hoch das Risiko eines Schubes der AIH unter Checkpoint-Inhibitor-Therapie ist. Zumindest konnte in einer kleiner Fallserie kein erhöhtes Risiko detektiert werden[371].

3 Leitlinie – Primär biliäre Cholangitis (PBC)

3.1 Pathophysiologie und Epidemiologie der PBC

Die primär biliäre Cholangitis (PBC) ist eine chronische nichteitrige granulomatöse Entzündung der Gallenwege mutmaßlich immunvermittelter Genese. Histologisch ist die PBC durch floride Gallengangsläsionen mit Schädigung der biliären Epithelzellen, ein oft dichtes portales Entzündungszellinfiltrat und einen fortschreitenden Verlust der kleinen intrahepatischen Gallengänge gekennzeichnet.
Die frühere Bezeichnung „primär biliäre Zirrhose“ ist irreführend, da diese impliziert, sich im Endstadium der Erkrankung zu befinden. Der Beschluss der Namensänderung in „primär biliäre Cholangitis“ erfolgte im November 2014 durch die europäische Lebergesellschaft EASL (European Association for the Study of the Liver) und darauffolgend durch die amerikanische Lebergesellschaft AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) und die amerikanischen Gastroenterologengesellschaft AGA (American Gastroenterological Association). Die gängige Abkürzung PBC bleibt dabei erhalten[372].
Die Prävalenz der PBC variiert regional und liegt zwischen 1,9 und 40/100.000 Einwohner[373]. Das Lebensalter zum Zeitpunkt der Diagnose liegt meist um das 5. Lebensjahrzehnt. In 90% der Fälle erkranken Frauen[374].

3.2 Diagnose der PBC

Statement 3.1	**geprüft 2026**
Die Diagnose der PBC soll gestellt werden, wenn mindestens zwei der drei folgenden Parameter positiv ausfallen: a) erhöhte Cholestaseparameter und hier insbesondere eine erhöhte alkalische Phosphatase (AP), b) antimitochondriale Antikörper (AMA), insbesondere AMA-M2, oder PBC-spezifische antinukleäre Antikörper (ANA), c) typische Histologie mit chronischer, nichteitriger, destruierender Cholangitis. **[Expertenkonsens]**	

Hintergrund

Die Diagnosestellung der PBC umfasst den laborchemischen Nachweis einer chronischen Cholestase, den Nachweis PBC-typischer Autoantikörper wie anti-mitochondriale Antikörper (AMA) und/oder PBC-spezifischen anti-nukleären Antikörpern (ANA) wie sp100 oder gp210 und/oder eine typische Histologie[375, 376]. Als Cholestaseparameter werden die AP und die GGT bestimmt. Eine isolierte Erhöhung nur einer der Werte kann auf eine alternative Diagnose hinweisend sein. Beispielsweise weist eine isolierte AP-Erhöhung auf eine osteologische Ursache hin und in diesem Fall kann eine Bestimmung der knochenspezifischen AP richtungsweisend sein. Eine GGT-Erhöhung ohne erhöhte AP kann in Verbindung mit erhöhten Transaminasen und bei Vorliegen entsprechender Risikofaktoren durch eine steatotische Lebererkrankung bedingt sein. In unklaren Fällen kann auch eine Leberbiopsie notwendig werden (siehe unten).
Schätzungen gehen davon aus, dass 0,5% der Normalbevölkerung AMA-positiv sind[377]. In einer französischen prospektiven Studie lag die 5-Jahres-Inzidenzrate für die Entwicklung einer manifesten PBC bei Patienten mit positivem AMA-Nachweis und normaler AP bei 16%[378]. Die Mehrzahl dieser Patienten

mit späterer Diagnose einer PBC waren Frauen (89%) und das mittlere Diagnosealter war 62 Jahre. In einer weiteren europäischen Langzeit-Beobachtungsstudie zu Patienten mit alleinigem AMA-Nachweis ohne weitere laborchemische Hinweise auf eine PBC, entwickelten hingegen im Follow-up > 6 Jahre nur etwa 10% eine PBC[379]. Es bleibt somit unklar, ob es sich bei dieser Konstellation um eine frühe Form der PBC handelt, die bei ausreichend langer Nachbeobachtung in eine manifeste PBC übergeht mit der Entwicklung einer chronischen Cholestase.

Empfehlung 3.2 **modifiziert 2026**

Eine Leberbiopsie sollte zur Diagnosestellung nicht routinemäßig erfolgen. Sie sollte erfolgen, wenn

a) die Diagnose unklar bleibt, weil PBC-spezifische Antikörper fehlen oder
b) wenn bei unzureichendem Therapieansprechen oder Krankheitsprogression eine koexistente Lebererkrankung vermutet wird, wie eine steatotische Lebererkrankung, oder ein Variantensyndrom einer PBC mit AIH.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Berg et al. 1982[1], Nakanuma et al. 2010[2], Kakuda et al. 2013[3], Corpechot et al. 2013[4], Nakanuma et al. 2014[5]

Hintergrund

Eine Leberbiopsie bei der PBC ist dann indiziert, wenn die Diagnose unklar ist bzw. mögliche zusätzliche Erkrankungen (z.B. steatotische Lebererkrankung oder eine toxische Leberschädigung) in Erwägung gezogen werden, die eine therapeutische Relevanz haben. Auch Patienten, die deutlich erhöhte Aminotransferasen bzw. ein deutlich erhöhtes IgG zeigen, sollten eine Biopsie erhalten, um ein Variantes Syndrom mit einer AIH abzuklären(s.u.)[4, 5].

Empfehlung 3.3 **geprüft 2026**

In der diagnostischen Abklärung einer PBC soll ein abdomineller Ultraschall erfolgen, um insbesondere eine extrahepatische Gallenwegsobstruktion auszuschließen.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Barreiros et al. 2014[380], EASL Clinical Practice Guideline 2017[375]

Hintergrund

Zum Ausschluss obstruierender Gallenwegerkrankungen dient in der Initialdiagnostik ein abdomineller Ultraschall. Es existieren jedoch keine sonographischen PBC-spezifischen Charakteristika. Abdominelle Lymphknotenvergrößerungen sind bei PBC-Patienten in 87 - 97% darstellbar[380-382].

Empfehlung 3.4 **geprüft 2026**

Weiblichen erstgradig Verwandten kann ab dem 30. Lebensjahr eine PBC-Diagnostik angeboten werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]

Literatur: Lazaridis et al. 2007[383], Mantaka et al. 2012[384]

Hintergrund

Das Vorliegen autoimmuner Erkrankungen in der Familie stellt einen Risikofaktor für eine PBC-Erkrankung bei erstgradig Verwandten dar[384]. Die Häufigkeit von AMA bei erstgradigen Verwandten von PBC-Patienten schwankt je nach verwendetem Detektionstest (IFT oder ELISA) und liegt zwischen 3% und 11%[385, 386] bzw. 18,8%[387]. In der größten untersuchten Kohorte von 306 erstgradigen Verwandten von PBC-Patienten war die Prävalenz von AMA in weiblichen Verwandten deutlich höher als in männlichen Verwandten[383]. Schwestern wiesen mit 20,7% die höchste Prävalenz auf, gefolgt von Müttern mit 15,1% und Töchtern mit 9,8%. Dagegen war die Prävalenz bei männlichen erstgradig Verwandten mit 7,8% (Brüder), 3,7% (Väter) und 0% (Söhne) deutlich niedriger[383]. Ein praktisches, aber nicht evidenzbasiertes Vorgehen für ein Screening wäre, zunächst bei den Verwandten die laborchemischen Cholestaseparameter zu bestimmen und bei Auffälligkeiten die Autoantikörperdiagnostik dann anzuschließen.

3.3 Klinische Charakteristika und Begleitsymptome bei PBC

Empfehlung 3.5 **geprüft 2026**

Bei Erstdiagnose und im Verlauf einer PBC sollen mögliche Begleitsymptome wie Pruritus, Fatigue, Sicca-Symptomatik und Arthralgien systematisch erfragt werden.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Hegade et al. 2019[388]

Hintergrund

Die PBC kann initial über mehrere Jahre asymptomatisch verlaufen. Dennoch entwickeln die meisten Patienten Symptome im Verlauf der Erkrankung. Der mediane Zeitraum von der Diagnose bis zur Entwicklung von Symptomen liegt zwischen 2 und circa 4 Jahren[388-395].

Zu den typischen Symptomen der PBC zählen Fatigue, Pruritus sowie eine Sicca-Symptomatik. Die PBC-assoziierte Fatigue betrifft 32 - 85% der Patienten und ist charakterisiert durch eine persistierende Erschöpfung und die Unfähigkeit, Alltagsaktivitäten zu bewältigen sowie durch eine verminderte geistige und physische Leistungsfähigkeit[388, 396-398]. Bei mehr als 40% der Patienten ist die Fatigue von moderater bis schwerer Ausprägung und geht mit einer Lebensqualitätsminderung einher[396, 397, 399-401]. Andere bzw. weitere Ursachen einer Fatigue sind bei der PBC differentialdiagnostisch zu berücksichtigen, wie beispielsweise Hypothyreose, Anämie, kardiale Genese, Depression, Schlafstörungen (z.B. bedingt durch Pruritus) und eine hepatische Enzephalopathie bei bestehender Leberzirrhose.

Chronischer Pruritus wird im Laufe der Erkrankung in bis zu 70% der Fälle berichtet, wobei jeder vierte Patient an moderat bis schwerwiegenden Pruritus leidet[388, 402]. Durch prolongiertes und starkes Kratzen können Kratzläsionen der Haut wie Exkoriationen, Prurigoknötchen, Hämatome, Ulzerationen, Lichenifikationen, Pigmentierungsstörungen und Narben sichtbar werden, die eine Abgrenzung von primären

Dermatosen erschweren. Aufgrund der gesteigerten nächtlichen Pruritusintensität kann es zu Schlafentzug, Abgeschlagenheit und Lebensqualitätsminderung kommen[400]. Ein stark ausgeprägter, therapierefraktärer Pruritus kann zur Depression und sogar Suizidalität führen.
Die PBC-assoziierte Sicca-Symptomatik geht vor allem mit Mund- und/oder Augentrockenheit einher, kann jedoch alle Schleimhäute betreffen und somit u.a. auch zur Vaginaltrockenheit führen. Eine Mund- bzw. Augentrockenheit wird bei mehr als 60% der PBC-Patienten beobachtet[403]. Eine ausgeprägte Mundtrockenheit (Xerostomie) imponiert teils als Dysphagie. Sie kann zu Problemen beim längeren Sprechen und Kauen führen und erhöht das Risiko Karies oder eine orale Candidiasis zu entwickeln[404]. Patienten sollten daher eine regelmäßige Dentalhygiene durchführen.

Empfehlung 3.6 **geprüft 2026**

Auf die Behandlung einer PBC-assoziierten Hypercholesterinämie kann verzichtet werden, sofern keine weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren vorliegen. Bei Vorliegen von Risikofaktoren soll eine leitliniengerechte Diagnostik und Therapie für kardiovaskuläre Erkrankungen wie in der Allgemeinbevölkerung erfolgen.
[Expertenkonsens, Empfehlung offen|starke Empfehlung, Konsens]

Literatur: Allocca et al. 2006[405], Longo et al. 2002[406]

Hintergrund

PBC-Patienten können eine Cholestase-bedingte Hypercholesterinämie aufweisen, die zu Xanthomen und/oder Xanthelasmen führen kann[407, 408]. Die LDL-Cholesterinerhöhung ist bei der PBC hauptsächlich durch ein erhöhtes Lipoprotein-X (LpX) bedingt[409]. LpX ist reich an freiem Cholesterol und Phospholipiden. Diese hemmen die Oxidation von LDL und senken dadurch das Arterioskleroserisiko[409, 410]. Bei PBC-Patienten mit Hypercholesterinämie wurde im Vergleich zu PBC-Patienten ohne Hypercholesterinämie oder gesunden Individuen keine erhöhten Risikomerkmale für eine Arteriosklerose, wie erhöhte Intima-Media-Dicke oder Karotisstenosen nachgewiesen[405]. Somit kann bei PBC-assoziierter Hypercholesterinämie ohne Vorliegen weiterer Risikofaktoren derzeitig nicht auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko geschlossen werden, wenngleich eine Metaanalyse ein gering erhöhtes Risiko dafür zeigen konnte[406, 411]. Vielmehr scheint das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie bei PBC das kardiovaskuläre Risiko zu bestimmen[406, 412]. Zur Abklärung von PBC-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko gehört somit auch eine Lipiddiagnostik. Die Hypercholesterinämie bei PBC-Patienten spricht auf eine Statintherapie an, die das atherogene oxidierte LDL senkt[413].

3.4 Assoziation der PBC mit anderen immunologischen Erkrankungen

Eine Koinzidenz zwischen PBC und anderen immunvermittelten extrahepatischen Erkrankungen ist häufig (*Tabelle 7*). Das sekundäre Sjögren-Syndrom wird am häufigsten diagnostiziert[414, 415]. Aktuelle Metaanalysen schätzen die mittlere Prävalenz des Sjögren-Syndroms mit Sicca-Beschwerden bei PBC-Patienten auf 35%[416]. Dabei sind vor allem Xerophthalmie, Xerostomie und vaginale Sicca-Symptomatik bei PBC zu beobachten, eine Vergrößerung der Ohrspeicheldrüse ist dagegen ungewöhnlich und weist

auf ein primäres Sjögren-Syndrom hin. Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom weisen zudem eine höhere Inzidenz an pulmonalen Komplikationen auf[415, 417, 418].

Große internationale Kohortenstudien berichten über eine Prävalenz von 9 - 10% für die Hashimoto-Thyreoiditis und 1 - 2% für den M. Basedow bei der PBC[168, 169]. Das Vorhandensein einer assoziierten Schilddrüsenerkrankung sollte insbesondere bei Patienten mit Fatigue in Betracht gezogen werden.

Obwohl Patienten mit PBC und immunvermittelten Begleiterkrankungen durchaus Unterschiede im klinischen Phänotyp aufweisen können, beeinflussen diese Komorbiditäten nicht das Auftreten möglicher hepatischer Komplikationen oder das transplantationsfreie Überleben[166, 168, 169, 181, 419, 420]. Medikamente zur Behandlung rheumatologischer Begleiterkrankungen können unter Beachtung der notwendigen Kontrollen und Kontraindikationen bei PBC-Patienten eingesetzt werden. Für den Einsatz von biologischen Basismedikamenten und Rituximab bestehen keine bekannten erhöhten Risiken bei PBC[421, 422].

Aus den Daten der PBC-UK-Kohorte ergibt sich, dass die Lebensqualität und der Gesundheitsstatus von PBC-Patienten im Vergleich zu einem alters- und geschlechtsadaptierten Kontrollkollektiv deutlich gemindert sind[423]. Dabei sind vor allem die Fatigue und der Pruritus als schwerwiegende Belastungsfaktoren zu nennen. Die aus Fatigue und Pruritus resultierende Tagesmüdigkeit und Abgeschlagenheit von PBC-Patienten ist für Außenstehende häufig nicht erkennbar oder nachvollziehbar, kann jedoch die Arbeitsfähigkeit der Betroffenen erheblich einschränken. Verglichen mit anderen chronischen Erkrankungen, wie beispielsweise Diabetes mellitus, empfanden PBC-Patienten ihre Erkrankung als größere Belastung und wiesen eine reduziertere Lebensqualität auf[424].

3.5 Therapie der PBC

Empfehlung 3.7	**geprüft 2026**
Als Standardtherapie der PBC soll Ursodeoxycholsäure in einer Dosierung von 13 – 15 mg/kg KG/d lebenslang verabreicht werden. **[Empfehlungsgrad A, starker Konsens]** **Biochemische Laborparameter:** moderat ⊕⊕⊕⊖ Rudic et al. 2012[425], Poupon et al. 1991[426] **Serious Adverse events:** niedrig ⊕⊕⊖⊖ Poupon et al. 1991[426], Poupon et al. 1994[427] **Überleben:** niedrig ⊕⊕⊖⊖ Poupon et al. 1994[427]	

PICO-Frage: Vergleich des Überlebens und Krankheitsprogression unter UDCA vs. keine Therapie

Hintergrund

Die Erstlinientherapie der PBC besteht aus Ursodeoxycholsäure, die bei Erfüllung der Diagnosekriterien der PBC lebenslang indiziert ist. Der alleinige Nachweis von AMA rechtfertigt keine Therapie.

UDCA ist eine physiologische Gallensäure, die bei Gesunden bis zu 3% des Gallesäurepools ausmacht. Durch die orale Supplementierung wird dieser Anteil auf etwa 50% gesteigert[428]. Als körpereigene Substanz ist UDCA sehr gut verträglich. Gelegentlich kann insbesondere zu Therapiebeginn eine erhöhte Stuhlfrequenz auftreten, weshalb eine einschleichende Dosierung empfohlen wird. Andere Nebenwirkungen sind selten und i.d.R. auf Zusatzstoffe des Medikaments zurückzuführen. Bei Unverträglichkeiten ist daher ein Präparatwechsel zu erwägen.

Mehrere placebokontrollierte Studien unterstreichen die Wirksamkeit von UDCA bei PBC-Patienten[426, 427, 429-432]. Prognostisch wichtige Laborparameter wie AP, AST und Bilirubin verbessern sich unter Therapie[433-436]. Auch die Leberhistologie wird positiv beeinflusst und die histologische Progression wird verzögert[437]. Allerdings konnte eine kleinere placebokontrollierte Studie nach 2 Jahren keine histologischen Effekte durch UDCA-Behandlung nachweisen[438]. Bei PBC-Patienten unter UDCA-Therapie verbessert sich das transplantationsfreie Überleben unabhängig vom Stadium der Erkrankung[439]. Patienten in einem frühen Krankheitsstadium und mit gutem Therapieansprechen auf UDCA unterschieden sich nicht im transplantationsfreien Überleben von einer gesunden Kontrollpopulation[440, 441]. Die Anzahl der zu behandelnden Patienten (NNT, number needed to treat) ohne bzw. mit Zirrhose, um mittels UDCA eine Lebertransplantation oder Tod zu vermeiden, beträgt lediglich 20 bzw. 4. Bei Patienten mit einer AP oberhalb des 4-fachen der Norm ist die NNT 5[442].

Empfehlung 3.8 **geprüft 2026**

Bei PBC soll das Therapieansprechen auf UDCA 6 – 12 Monate nach Therapiebeginn anhand biochemischer Parameter wie AP, AST und Bilirubin ermittelt werden.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens, 8 Enthaltungen aufgrund von COI]

Literatur: Corpechot et al. 2011[440], Lammers et al. 2014[443]

Hintergrund

Das laborchemische Ansprechen auf die Erstlinientherapie mit UDCA stellt einen dynamischen Risikofaktor für die Krankheitsprogression dar und soll vor diesem Hintergrund überprüft werden[429, 434]. Zusätzliche Risikofaktoren für einen Progress der PBC sind eher statisch und werden zu einzelnen Zeitpunkten erhoben, wie beispielsweise Stadium der Lebererkrankung[444] oder ein junges Alter (< 50. Lebensjahr) bei Diagnosestellung[445, 446] (bezüglich Risikofaktoren für Krankheitsprogression siehe 5.6 „Verlauf, Prognose und Überwachung der PBC“). Die Frage nach Einleitung einer Zweitlinientherapie wurde bisher vorrangig mit dem unzureichenden Abfall der Cholestasewerte unter UDCA-Therapie als Risikofaktor für Krankheitsprogression verknüpft. Das biochemische Ansprechen soll nach spätestens 12 Monaten UDCA-Therapie evaluiert werden, vermutlich kann diesbezüglich aber bereits nach 6 Monaten eine zuverlässige Aussage getroffen werden[447]. Eine AP-Wert >1.9x ULN nach 6 Monaten UDCA-Therapie war mit einer 90%igen Wahrscheinlichkeit für ein inadäquates Therapieansprechen auch zu späteren Zeitpunkten assoziiert[448]. Normwertiges Bilirubin und eine AP < 1,5x ULN (upper limit of normal, oberer Grenzwert des Referenzbereichs; Paris-II Kriterien)[440] oder normwertiges Bilirubin und eine AP < 1,67x ULN (Toronto-Kriterien)[449] stellen nach einem Jahr einer UDCA-Therapie etablierte Kriterien für die Beurteilung des Therapieansprechens dar. Anhand von multizentrischen Kohortenstudien wurden noch strengere Therapieziele vorgeschlagen, wie Bilirubin mit < 0,6x ULN und normwertige AP, insbesondere für Patienten mit weiteren Risikofaktoren für eine Krankheitsprogression[450]. Eine regelmäßige Surveillance ist notwendig, um ein Voranschreiten der Erkrankung frühzeitig zu erkennen[451]. Dies beinhaltet die jährliche Evaluation des Therapieansprechens anhand der Routinelaborparameter und idealerweise durch zusätzliche LSM, um die Entwicklung einer fortgeschrittenen Fibrose frühzeitig zu erkennen[222, 235].

Empfehlung 3.9 **geprüft 2026**

Bei PBC mit unzureichendem Ansprechen auf eine UDCA-Therapie und/oder fortgeschrittener Lebererkrankung sollte Kontakt mit einem auf autoimmune Lebererkrankungen spezialisierten Leberzentrum aufgenommen werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens, 8 Enthaltungen aufgrund von COI]

Literatur: Hirschfield et al. 2020[452]

Empfehlung 3.10 **geprüft 2026**

Wenn bei PBC ein unzureichendes UDCA-Ansprechen vorliegt, sollte unter Berücksichtigung des Risikos der Krankheitsprogression eine Zweitlinientherapie in Kombination mit UDCA erfolgen.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens, 8 Enthaltungen aufgrund von COI]

Bei PBC-Patienten mit Risikofaktoren für eine Krankheitsprogression und einer gleichzeitigen – ggf. auch nur geringen – AP-Erhöhung kann eine Zweitlinientherapie erwogen werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung, Empfehlung offen, Konsens, 8 Enthaltungen aufgrund von COI]

Hintergrund

Bevor ein unzureichendes UDCA-Ansprechen bestätigt wird, sollte geprüft werden, dass die Diagnosekriterien der PBC erfüllt und keine Hinweise für zusätzliche Lebererkrankungen oder ein Variantes Syndrom mit der AIH vorliegen und die eingenommene UDCA-Dosis korrekt ist. Risikofaktoren für Krankheitsprogression, Mortalität und Notwendigkeit einer Lebertransplantation sind unzureichendes Therapieansprechen auf eine UDCA-Therapie, jüngeres Alter (< 50. Lebensjahr) bei Diagnose und Hinweise auf ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium (z.B. VCTE > 10 kPa)[445]. Weniger umfangreich und konsistent belegt gelten auch das männliche Geschlecht und der Nachweis von anti-gp210 Antikörpern als ungünstige Prognosefaktoren (*Kapitel 3.6*).

Zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung bestand für keine der verfügbaren Zweitlinientherapien jenseits der Verbesserung von Surrogatmarkern eine klare Evidenz für verbesserte klinische Endpunkte wie Entwicklung einer Leberzirrhose, Leber-assoziierte Komplikationen oder Notwendigkeit einer Lebertransplantation. Nutzen und Risiken der vorhandenen und neu verfügbaren Zweitlinienoptionen müssen daher individuell abgewogen werden.

Die Gallensäure **Obeticholsäure (OCA)**, ein hochaffiner Farnesoid-X-Rezeptor-Agonist, wurde als Zweitlinientherapie bei PBC-Patienten mit unzureichendem UDCA-Ansprechen in Kombination mit UDCA sowie als Monotherapie bei UDCA-Unverträglichkeit untersucht. In der Phase-III-Studie (POISE) war ein unzureichendes Ansprechen auf UDCA als AP > 1,67x ULN und/oder eine Erhöhung des Serumbilirubins bis zum 2x ULN definiert. Patienten, die eine OCA-Anfangsdosis von 5 mg/d erhielten, mit

der Option diese nach 6 Monaten bei unzureichendem Ansprechen und guter Verträglichkeit auf 10 mg/d zu steigern, erreichten in 46% der Fälle den primären Endpunkt definiert als Abfall der AP auf < 1,67x ULN, mindestens um 15% des Ausgangswerts sowie Normalisierung des Serumbilirubins.
Nach Erhalt der bedingten Marktzulassung wurde eine von den Behörden auferlegte Phase IIIb-Studie durchgeführt, die OCA gegenüber Placebo über 8 Jahre bei PBC-Patienten in überwiegend fortgeschrittenen Krankheitsstadien hinsichtlich klinischer Endpunkte wie hepatische Dekompensation, Notwendigkeit einer Lebertransplantation und Leber-assoziierte Mortalität untersuchte. Die Studie konnte jedoch nicht wie geplant durchgeführt werden und wurde vorzeitig beendet. Hinsichtlich der klinischen Endpunkte konnten keine Unterschiede zwischen OCA und Placebo erreicht werden[453], weshalb die EMA die bedingte Markzulassung von OCA Ende 2024 widerrufen hat (https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-revoking-conditional-marketing-authorisation-ocaliva). In den USA wurde Obeticholsäure im September 2025 durch den Hersteller vom Markt genommen als Reaktion auf eine Anfrage seitens der FDA.

Fibrate, nukleäre Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor-(PPAR)-Agonisten, sind zur Therapie der Hyperlipidämie zugelassen. Eine Metaanalyse von Phase-II-Studien und mehrere Kohortenstudien belegen, dass die Kombinationstherapie von Bezafibrat und UDCA biochemische Surrogatmarker wie AP und Serumbilirubin bei Patienten mit unzureichendem UDCA-Ansprechen signifikant reduziert[454-457]. Im BEZURSO-Trial, einer randomisierten Phase-III-Studie, wurden 100 Patienten, die gemäß der Paris-II Kriterien auf eine UDCA-Therapie nicht angesprochen hatten, entweder mit einer Kombination aus 400 mg Bezafibrat pro Tag und UDCA oder mit UDCA und Placebo behandelt. Der Endpunkt, bestehend aus normwertiger AST, ALT, AP, modifizierter Prothrombinzeit sowie normwertigem Bilirubin, wurde in der Bezafibrat-Gruppe bei 31% der Patienten erreicht gegenüber 0% in der Placebo-Gruppe. Zwei Drittel der Patienten wiesen eine komplette Normalisierung ihrer AP-Werte auf. Ferner wurde eine Abnahme der Lebersteifigkeit sowie eine signifikante Reduktion von Pruritus beobachtet[458]. Die antipruritogene Wirkung konnte auch in weiteren Studien belegt werden[459, 460]. In einer japanischen Kohorte verbesserte sich zudem das transplantationsfreie Überleben unter Bezafibrat[461]. Allerdings handelt es sich hierbei um eine retrospektive Kohorten-Analyse, wobei Angaben zur Dosierung von UDCA und Bezafibrat, Indikation einer Zweitlinientherapie, sowie klinische und laborchemische Parameter zu Therapiestart und im Therapieverlauf fehlen und das Therapieansprechen nicht berücksichtigt wird.
Zu den Nebenwirkungen von Fibraten zählen Myalgien, gastrointestinale Beschwerden und ein Anstieg der Nierenretentionsparameter. Eine Hepatotoxizität wurde in 6% der Fälle beobachtet, die teils einer Steroidtherapie bedurfte[461, 462]. Ein entsprechendes Monitoring ist daher notwendig. Bei dekompensierter Leberzirrhose oder eingeschränkter Nierenfunktion sind Fibrate kontraindiziert. Fibrate sind für die PBC-Therapie nicht zugelassen.

Die **neuen PPAR-Agonisten Elafibranor** (PPAR-α/δ-Agonist) und **Seladelpar** (PPAR-δ-Agonist) wurden in zwei großen Phase-III-Studien auf den Surrogatmarker-Endpunkt, definiert als Abfall der AP auf < 1,67x ULN, mindestens um 15% des Ausgangswerts sowie Normalisierung des Serumbilirubins, un-

tersucht. Dieser wurde in der ELATIVE-Studie in 51.0% der mit Elafibranor behandelten Patienten gegenüber 4% in der Placebo-Gruppe[463], in der RESPONSE-Studie in 61.7% der mit Seladelpar behandelten Patienten gegenüber 20% in der Placebo-Gruppe[464] erreicht.
Antipruriginöse Effekte wurde vor allem unter der Therapie des PPAR-Agonisten Seladelpar beobachtet. Der präspezifizierte sekundäre Endpunkt einer Pruritusreduktion zu Monat 6 bei Patienten mit moderatem bis schwerwiegendem Pruritus (NRS ≥ 4) wurde unter Seladelpar signifikant häufiger im Vergleich zu Placebo erreicht [464]. Für beide Medikamenten sind vor allem gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen beschrieben. Wesentliche Effekte auf die Nierenfunktion, wie insbesondere die GFR, wurden nicht beobachtet, wobei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung bzw. eingeschränkter Nierenfunktion in den Zulassungsstudien ausgeschlossen waren. Es wurde jedoch ein erhöhtes Frakturrisiko unter Elafibranor (6% der Fälle) und Seladelpar (4% der Fälle) gegenüber in den jeweiligen Placebo-Kohorten (0% der Fälle) beobachtet, weshalb auf ein erforderliches Monitoring der Knochendichte und ggfs. eine Therapie entsprechend der Empfehlung der DVO hingewiesen wird[202].
Elafibranor wurde im September 2024 von der EMA zur Behandlung von Patienten mit PBC mit unzureichendem Therapieansprechen auf UDCA (80 mg/Tag), auch bei bestehender Leberzirrhose (bis Child B) zugelassen. Seladelpar wurde im Februar 2025 von der EMA zur Behandlung der PBC mit unzureichendem Therapieansprechen auf UDCA (10 mg/Tag) bis Child A Zirrhose zugelassen.

Empfehlung 3.11 **geprüft 2026**

Bei Patienten mit PBC und Pruritus ohne bestehende Zweitlinientherapie mit PPAR-Agonisten sollte Bezafibrat* eingesetzt werden. Alternativ kann das Austauscherharz Colestyramin in zeitlichem Abstand (2 - 4 Stunden) zur Einnahme von UDCA und ggf. weiteren Medikamenten eingesetzt werden.

*off-label-use, höhere Aussagesicherheit der Evidenz für die Wirksamkeit
[Empfehlungsgrad B starker Konsens, 8 Enthaltungen aufgrund von COI]

Colestyramin Pruritusverbesserung: LOW ⊕⊕⊖⊖ Duncan et al. 1984[465] (RCT, i.v. Colestyramin vs. Placebo, 7 PBC Patienten, über 8 Tage), Xu et al. 2022[466] (Metaanalyse, relevante Indirektheit da Colestyramin nicht allein, sondern nur in Kombination mit UDCA untersucht wurde)

Bezafibrat Pruritusverbesserung:
LOW ⊕⊕⊖⊖ Shen et al. 2021[467] (Metaanalyse, unterschiedliche Fibrate, 2 RCTs und 5 Observationsstudien)
MODERATE (⊕⊕⊕⊖) de Vries et al. 2021[459] (RCT, relevante Indirektheit, da mehr PSC- als PBC-Patienten)
HIGH (⊕⊕⊕⊕) Xu et al. 2022[466] (Metaanalyse, RCTs)

PICO-Frage: Vergleich der Verbesserung des Pruritus unter Colestyramin vs. Bezafibrat.

Empfehlung 3.12 **geprüft 2026**

Bei Ineffektivität oder Unverträglichkeit von Colestyramin oder Bezafibrat sollte eine Off-Label Therapie mit Rifampicin in einer Dosierung von 150 - 600mg/d erwogen werden. Als weitere Off-Label-Alternativen können Naltrexon oder Sertralin eingesetzt werden.
[Expertenkonsens, Empfehlung|Empfehlung offen, Konsens]

Literatur: Ghent et al. 1988[468], Bachs et al. 1989[469], Podesta et al. 1991[470], Tandon et al. 2007[471], Mayo et al. 2007[472], Corpechot et al. 2011[440]

Hintergrund

Zu den allgemeinen Pruritus-lindernden Maßnahmen zählen eine intensive Hautpflege mit rückfettenden und hydratisierenden Hautpflegeprodukten, kurzes, lauwarmes Duschen (heißes Wasser kann die Haut austrocknen und Pruritus verstärken) und das Kühlen der Haut mit kaltem Wasser und anderen kühlenden Maßnahmen (z.B. kühlende Gelprodukte). Ferner wird das Tragen luftiger Kleidung aus Baumwolle empfohlen, trockene Luft, die eine Dehydrierung der Haut begünstigt und Kratzläsionen der Haut durch optimale Nagelpflege sollten vermieden werden. Sind solche Allgemeinmaßnahmen unzureichend, stehen neben einer optimalen topischen Therapie, wie Urea-, Polidocanol- oder Menthol-haltigen Salben bzw. Cremes, für Patienten mit PBC mehrere medikamentöse Therapieansätze zur Behandlung des cholestatischen Pruritus zur Verfügung.
Wenngleich Antihistaminika im klinischen Alltag immer noch häufig eingesetzt werden, weisen sie keinen Nutzen jenseits des Placeboeffekts auf [473]. Als einziges zugelassenes Medikament steht das Austauscherharz Colestyramin in Dosierungen von 4 - 16 g/d zur Verfügung. In älteren, placebokontrollierten Studien mit kleinen Patientenzahlen reduzierte Colestyramin die Pruritusintensität innerhalb von 2 - 4 Wochen[465, 474]. Patienten sollen einen 2 - 4stündigen Abstand zwischen der Einnahme von Colestyramin und anderen Medikamenten einhalten, insbesondere von UDCA oder PPAR-Agonisten, um das Risiko einer unzureichenden Aufnahme dieser Medikamente zu minimieren[475]. Bei unzureichender Besserung des Pruritus nach 2 - 4wöchiger Einnahme oder Intoleranz kann Colestyramin abgesetzt und auf die off-label Medikamente Bezafibrat oder Rifampicin gewechselt werden. Falls eine Indikation zur Zweitlinientherapie besteht, können auch die PPAR-Agonisten Elafibranor bzw. Seladelpar eingesetzt werden, die antipruriginöse Effekte aufweisen, wobei weitere Studien notwendig sind, um zu zeigen, durch welches Präparat die beste Kontrolle von Pruritus erreicht werden kann.
Ein antipruriginöser Nutzen von Bezafibrat wurde bereits in mehreren kleinen, nicht-kontrollierten Fallserien beschrieben[460, 467]. In der BEZURSO-Studie verringerte Bezafibrat die Pruritusintensität um 75%, allerdings war bei Studieneinschluss die Intensität nur sehr mild ausgeprägt mit durchschnittlich 1/10 auf einer numerischen Ratingskala[458]. Eine randomisierte, placebokontrollierte Studie untersuchte Bezafibrat spezifisch auf den antipruriginösen Effekt bei Patienten mit PBC, PSC und sekundär sklerosierender Cholangitis (SSC) mit moderatem bis schwerwiegendem Pruritus mit > 5/10 auf einer visuellen Analogskala (VAS). Bei PBC-Patienten reduzierte sich die Pruritusintensität um mindestens 50% in 55% der Fälle (N=11) gegenüber 13% unter Placebo (N=15)[459]. In der BEZURSO-Studie[458] war unter Bezafibrat ein Kreatininanstieg um 5% zu verzeichnen, der über den Beobachtungszeitraum aber stabil blieb. Ein Transaminasenanstieg > 5fach des oberen Normbereiches war in 6% der Fälle (3 von 50 Patienten) unter Bezafibrat und in 2% (ein Patient) in der Placebogruppe zu verzeichnen. In großen,

nationalen Real-World-Kohorten sind unter Bezafibrat-Anwendung ALT- und Bilirubin-Anstiege bis 10% und Therapieabbrüche bis 25% beschrieben[476]. Myopathien traten in 20% unter Bezafibrat auf. Unter einer Fibrattherapie wird deshalb auf regelmässige Kontrollen der Leber- und Nierenparameter sowie CK hingewiesen.

Das Antibiotikum Rifampicin erwies sich in mehreren randomisierten, placebokontrollierten Studien zur Behandlung des cholestatischen Pruritus als wirksam[468-471]. In vielen Fällen ist bereits eine Dosis von 150 - 300 mg/d effektiv. Es besteht ein Interaktionspotenzial mit anderen Medikamenten wie oralen Antikoagulanzien, oralen Kontrazeptiva, Immunsuppressiva oder Antiepileptika. Eine Hepatotoxizität wird in etwa 5% der Fälle in der Langzeitanwendung beobachtet[477, 478].

Weitere Off-Label-Therapien zur Behandlung des Pruritus stellen Naltrexon (12,5 - 50 mg/d), Sertralin (75 - 100 mg/d)[472], Gabapentin (100 - 3600 mg/d) oder Pregabalin (75 - 600 mg/d) dar[375, 479]. Inhibitoren des ilealen Gallensaltztransporters (ileal bile acid transporter, IBAT), die sehr effektiv den Pruritus bei pädiatrischen Cholestasesyndromen verbessern, wurden bei PBC-Patienten in Phase II Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen untersucht[480-482]. Dagegen verbesserte der IBAT-Inhibitor Linerixibat in einer Phase-3 Studie signifikant den Pruritus bei PBC im Vergleich zu Placebo (GSK Pressemitteilung 08. Mai 2025). Auch der IBAT-Inhibitor Volixibat führte in einer Interimanalyse der Phase-2b Studie zu einer signifikanten Juckreizreduktion im Vergleich zu Placebo (Mirum Pressemitteilung 9. Mai 2025)[483]. Als Hauptnebenwirkung von IBAT-Inhibitoren sind chologene Diarrhoen zu nennen. Als nicht-medikamentöse Therapien von Pruritus liegen Fallberichte zur UVB-Lichttherapie, Plasmapherese, Albumindialyse (z.B. MARS®, Prometheus®), oder externen/nasobiliären Drainage vor, die an erfahrenen Zentren eingesetzt wurden[375, 479].

3.6 Verlauf, Prognose und Überwachung der PBC

Empfehlung 3.13 **geprüft 2026**

Eine klinische und laborchemische Kontrolle der Patienten sollte im ersten Jahr nach Diagnosestellung nach 3, 6 und 12 Monaten erfolgen. Im weiteren Verlauf sollte die Kontrolle risikoadaptiert an Krankheitsstadium und Therapieansprechen sowie ggfs. unter Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren erfolgen.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Hirschfield et al. 2020[452]

Empfehlung 3.14 **geprüft 2026**

Nicht-invasive Parameter/Scores bzw. Elastographieverfahren sollten im Verlauf zur Prognoseabschätzung und zum Monitoring der PBC herangezogen werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Corpechot et al. 2012[222], Corpechot et al. 2022[235]

Hintergrund

In den letzten Jahren wurden verschiedene Risikofaktoren beschrieben, die mit einer Krankheitsprogression und einem höheren Risiko für Mortalität und Notwendigkeit einer Lebertransplantation bei PBC einhergehen. Zu den Risikofaktoren, die mit einer ungünstigen Prognose assoziiert wurden, zählen das männliche Geschlecht sowie ein jüngeres Alter (< 50 Jahre) bei Erstdiagnose[445]. Da männliche PBC-Patienten im Vergleich zu Frauen mit PBC oftmals später diagnostiziert und therapiert werden, ist bei Männern jedoch vermutlich weniger das Geschlecht als entscheidender Einflussfaktor zu werten, sondern vielmehr die verzögerte Diagnosestellung und damit ein fortgeschritteneres Krankheitsstadium. In weiteren Studien multizentrischer PBC-Kohorten konnte dementsprechend das männliche Geschlecht nicht als unabhängiger Risikofaktor nachgewiesen werden[446, 451]. Als weiterer Risikofaktor wurde eine histologisch nachzuweisende frühe duktopenische Variante der PBC beschrieben. Diese ist häufig mit eier deutlich rascheren Krankheitsprogression, frühzeitig anstiegendem Bilirubin und schwerwiegendem Pruritus assoziiert[121].

Die Diagnose einer PBC wird in den letzten Jahrzehnten zunehmend in höherem Alter gestellt, die Patienten befinden sich jedoch bei Diagnosestellung in einem milderen Krankheitsstadium[484]. Diese epidemiologischen Veränderungen sowie die verbesserten diagnostischen und therapeutischen Optionen haben Auswirkungen auf das Gesamtüberleben. So ist die leberbedingte 10-Jahres-Mortalität von 35% in den 1970er Jahren auf 6% in den 2000er Jahren signifikant zurückgegangen[484].

Die Überwachungsstrategien sollten an Krankheitsstadium, Therapieansprechen und weiteren Risikofaktoren wie Alter und Komorbiditäten ausgerichtet werden. Biochemische Ansprechraten auf UDCA liegen in großen internationalen Kohorten zwischen 50% (Paris-II-Kriterien) und 83% (GLOBE score)[484]. Zur Abschätzung des individuellen Risikos für die Krankheitsprogression und die Entwicklung damit assoziierter Komplikationen können prognostische Scores der UK-PBC Research Group oder der Global PBC Study Group herangezogen werden, die in ihrer Diskriminierungsfähigkeit vergleichbar sind[459]. Im Gegensatz zu konventionellen binären Kriterien (z.B. Paris-II-Kriterien oder Toronto-Kriterien) wurden diese Scores basierend auf großen, multizentrischen Kohorten erstellt und berücksichtigen sowohl das Krankheitsstadium (Albumin, Bilirubin, Thrombozytenzahl)[451] als auch das Alter bei Diagnosestellung[445] als wichtige prognostische Faktoren. Ein GLOBE-Score > 0,30 nach einem Jahr Standardtherapie ist für ein signifikant verkürztes transplantationsfreies Überleben bei PBC-Patienten gegenüber Gesunden prädiktiv[485].

In multizentrischen PBC-Kohorten konnte zudem die Erkenntnis gewonnen werden, dass Patienten, die unter der Standardtherapie ein niedrig-normales Bilirubin erreichten (≤ 0,6x ULN) signifikant höhere Überlebensraten im Vergleich zu Patienten mit normwertigem Bilirubin oberhalb dieser Schwelle aufweisen[450]. In ähnlicher Weise zeigten PBC-Patienten, die bei laborchemischem Ansprechen auf die Standardtherapie (AP < 1,5x ULN) erhöhte gGT-Spiegel (> 3,2x ULN) aufwiesen, ein höheres Risiko für leberbezogene Mortalität und die Notwendigkeit einer Lebertransplantation im Vergleich zu PBC-Patienten, die die Therapiekriterien erfüllten und zudem niedrigere gGT-Werte hatten[486]. Inwieweit ein erhöhter IgM-Spiegel als unabhängiger prognostischer Faktor gewertet werden kann, bleibt aufgrund der limitierten Datenlage unklar[487].

Nachweis und Titer von AMA-M2-Antikörpern korrelieren weder mit Krankheitsschwere noch klinischem Verlauf. Diese müssen daher nicht wiederholt bestimmt werden. Einzelne Kohortenstudien legen eine

Assoziation von anti-gp210-Antikörpern mit schnellerer Krankheitsprogression und anti-Zentromer-Antikörpern mit der Entwicklung portal-hypertensiver Komplikationen nahe[111, 112, 488-490].
Bei Patienten, die eine Leberbiopsie erhalten, sind das histologische Stadium sowie eine Duktopenie mit > 50% Gallengangsverlust Prädiktoren für die Fibroseprogression, während die Datenlage für das Ausmaß der lymphozytären Interface-Hepatitis als prognostischer Faktor widersprüchlich ist[449, 491, 492].
Die kumulative Inzidenz einer ersten hepatischen Dekompensation (Aszites, hepatische Enzephalopathie, Varizenblutung) ist abhängig von biochemischen Kriterien des Therapieansprechens (GLOBE-Score)[485] und Surrogatmarkern der Leberfibrose (APRI-Score)[493] und liegt zwischen < 5% (Ansprechen im GLOBE-Score und APRI ≤ 0,54) und > 40% (Nichtansprechen im GLOBE-Score und APRI > 0,54) innerhalb von 15 Jahren[494]. Nach Dekompensation beträgt das mediane transplantationsfreie Gesamtüberleben wie bei anderen Ätiologien der chronischen Lebererkrankung etwa 2 Jahre[494]. Ein relevanter Anteil von PBC-Patienten kann bereits in frühen Krankheitsstadien vor der Entwicklung einer Leberzirrhose eine klinisch signifikante portale Hypertension mit präsinusoidalem Block entwickeln[495]. PBC Patienten können zudem eine nodulär regenerative Hyperplasie (NRH) entwickeln, die zur portalen Hypertension ohne Vorliegen einer Leberzirrhose führen kann[496].
Auch die LSM mittels TE eignet sich zur Risikostratifikation für die Ereignisse Dekompensation, Lebertransplantation oder Tod bei der PBC. PBC-Patienten mit LSM (VCTE) < 8 kPa weisen ein geringes, Patienten mit > 15 kPa ein deutlich erhöhtes Risiko auf[235]. Ein VCTE-Grenzwert von 10,2 kPa wurde in einer multizentrischen Studie für die Vorhersage einer Leberdekompensation unabhängig vom Therapieansprechen und GLOBE-Score ermittelt[226]. Eine weitere multizentrische Kohorten-Studie unterstreicht zudem, dass die Risikobewertung bezüglich einer fortgeschrittenen Fibrose bei PBC durch die Kombination von VCTE mit dem GLOBE-Score bzw. biochemischen Kriterien des Therapieansprechens (Paris-II) weiter verbessert werden kann[235].

Empfehlung 3.15 **modifiziert 2026**

Patienten mit einer durch PBC bedingten Leberzirrhose sollen entsprechend der nationalen Leitlinie zum HCC regelmäßig gescreent werden.
[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Bitzer et al. 2024[6]

Hintergrund

Das Vorhandensein einer Leberzirrhose stellt auch bei PBC-Patienten den entscheidenden Risikofaktor für die Entwicklung eines HCC dar. Die gepoolte HCC-Inzidenzrate bei Patienten mit PBC und Leberzirrhose beträgt 13,1 pro 1000 Personenjahre gegenüber 2,7 pro 1000 Personenjahre bei Patienten ohne Leberzirrhose[497]. Ein erhöhtes HCC-Risiko ist mit dem Krankheits- und Fibrosestadium sowie unzureichendem biochemischen Therapieansprechen nach 12 Monaten assoziiert. Alter, männliches Geschlecht, Thrombozytopenie und Nichterreichen eines biochemischen Ansprechens nach Paris-I-Kriterien sind weitere prädiktive Faktoren für die Entwicklung eines HCC[498]. Die kumulativen 10-Jahres-Inzidenzen liegen zwischen < 5% bei Patientinnen mit laborchemischem Ansprechen und mehr als 30% bei männlichen Patienten ohne adäquates Therapieansprechen auf UDCA[498].

3.7 PBC-AIH Varianten-Syndrom

Empfehlung 3.16 **geprüft 2026**

Bei klinischem Verdacht auf Vorliegen einer AIH bei bestehender PBC, insbesondere bei disproportionaler nekroinflammatorischer Aktivität (Transaminasen > 5x ULN) und/oder deutlicher IgG-Erhöhung bzw. Nachweis AIH-typischer Autoantikörper, sollte eine Leberbiopsie zur histopathologischen Begutachtung erfolgen.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Chazouilleres et al. 1998[499], Boberg et al. 2011[500]

Empfehlung 3.17 **geprüft 2026**

Wird zusätzlich zur PBC eine AIH diagnostiziert (Varianten-Syndrom), soll ergänzend zur Therapie der PBC eine immunsuppressive Therapie zur Behandlung der AIH (*Leitlinie – Autoimmune Hepatitis (AIH)*) erfolgen.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Mack et al. 2020[73]

Hintergrund

Das gleichzeitige oder sequenzielle Auftreten typischer Zeichen einer PBC und einer AIH wird als Varianten-Syndrom bezeichnet (auch „PBC/AIH-Overlap (Überlappungs)-Syndrom“, „hepatitische Form der PBC“, „PBC mit sekundärer AIH“; s. a. Kap. 1.2). Es gibt keine allgemein akzeptierten Kriterien für die Diagnose eines Varianten-Syndroms. In der klinischen Praxis werden häufig die Paris-Kriterien von 1998 angewandt, basierend auf biochemischen, serologischen und histologischen Kriterien, die nicht alle gleichzeitig erfüllt sein müssen. Für die Erfüllung der Paris-Kriterien müssen jeweils zwei der drei folgenden Bedingungen zur Diagnose eines Varianten-Syndroms vorliegen, d.h. (A) ALT > 5x ULN, (B) IgG > 2x ULN und/oder positiver anti-SMA-Nachweis und (C) Leberbiopsie mit mäßiger oder stark ausgeprägter lymphozytärer Interface-Hepatitis[499]. Diese Kriterien sind unter Umständen zu strikt und sie treffen bei etwa 2 - 9% der Patienten mit PBC zu[190, 499, 501]. Das Vorliegen von anti-SLA/LP-Autoantikörpern[502] oder anti-dsDNA-Antikörpern[503] kann auf ein PBC-AIH Varianten-Syndrom hindeuten. Eine leichte Interface-Aktivität findet sich hingegen auch bei der PBC, ohne dass ein Varianten-Syndrom vorliegen muss[504]. Insgesamt wurde in Abhängigkeit der angewandten Diagnosekriterien bei 2 - 19% der Patenten die Diagnose eines Varianten-Syndrom gestellt[190]. Allerdings sind ein positiver ANA-Titer und leicht erhöhte Transaminasen nicht ausreichend, um bei einer PBC ein Varianten-Syndrom mit AIH zu diagnostizieren. Bei ANA-Nachweis sollte das Vorliegen PBC-spezifischer ANA (sp100, gp210) überprüft werden. Insbesondere bei erhöhten IgG-Spiegeln sowie persistierend erhöhten bzw. ansteigenden Transaminasen ist der Verdacht auf ein Varianten-Syndrom mit AIH gegeben und eine histologische Bestätigung anzustreben. Bis zu 4% der Patienten mit typischer PBC entwickeln Charakteristika einer AIH innerhalb von 0,5 bis 13 Jahren[505].

Eine Progression der Lebererkrankung mit hepatischer Dekompensation, der Notwendigkeit einer Lebertransplantation und frühzeitiger Tod treten bei Patienten mit PBC-AIH Varianten-Syndrom signifikant

häufiger auf als bei Vorliegen einer PBC ohne Charakteristika einer AIH[505-508]. Die Diagnose eines Varianten-Syndroms erfordert deshalb zusätzlich zu UDCA eine ergänzende immunsuppressive Therapie wie bei AIH (*Leitlinie – Autoimmune Hepatitis (AIH)*).

4 Leitlinie – Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) und IgG4-assoziierte Cholangitis (IAC)

4.1 Diagnose und Differentialdiagnose der PSC

Empfehlung 4.1 **geprüft 2026**

Bei anhaltend erhöhten Cholestaseparametern soll differentialdiagnostisch das Vorliegen einer PSC abgeklärt werden. In diesem Fall soll eine MRT inklusive MRCP als primäre Diagnostik erfolgen.
[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Chapman et al. 1980[131]

Hintergrund

Der Verdacht auf das Vorliegen einer PSC besteht bei rezidivierend oder chronisch erhöhten Cholestaseparametern, insbesondere bei fehlenden Anhaltspunkten für andere Differenzialdiagnosen. Erhöhte Leberwerte finden sich im Krankheitsverlauf bei bis zu 30% aller Patienten mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED). Diesen kann neben der PSC auch einer Reihe koinzidenter Erkrankungen sowie Medikamentennebenwirkungen zugrunde liegen (*Tabelle 11*). Bei Verdacht auf eine PSC ist eine MRT inklusive MRCP die Diagnostik der ersten Wahl[131].

Insbesondere bei Säuglingen sowie im Kleinkindes- und Schulalter ist bei Verdacht auf eine PSC eine sorgfältige differentialdiagnostische Abklärung erforderlich, da eine sklerosierende Cholangitis auch Ausdruck einer Gallengangsatresie, von Ziliopathien, hämato-immunologischen oder infektiösen Erkrankungen sein kann (*Tabelle 11*). Daten zur Prävalenz der PSC im Kindes- und Jugendalter sind spärlich. Eine populationsbasierte multizentrische Studie sowie eine retrospektive Erhebung in den USA schätzten die Prävalenz der PSC auf 0,2/10.000 Kinder im Vergleich zu bis zu 16/100.000 bei Erwachsenen[509-511].

Tabelle 11: Formen der sklerosierenden Cholangitis und Assoziation mit Erkrankungen

Kategorie	Erkrankungsgruppe	Assoziierte Erkrankungen
primär	Primär-sklerosierende Cholangitis (PSC)	
PSC in Assoziation mit	Chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen	M. Crohn, Colitis ulcerosa
	Autoimmunerkrankungen	AIH Autoimmunpankreatitis IgG4-assoziierte Cholangitis Zöliakie Thyreoiditis Lupus erythematodes Psoriasis Sarkoidose

		Mastzell-Cholangiopathie
	Seltenen genetischen Erkrankungen	Neonatales Ichtyosis-sklerosierendes Cholangitis-Syndrom Kabuki-Syndrom
sekundär	Chronisch-obstruktiv	Choledocholithiasis Cholangiokarzinom Choledochuszysten Portal hypertensive Biliopathie Chronische Pankreatitis Sichelzellanämie-assoziiert
	ischämisch	Critical illness Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie Systemische Vaskulitis Intraarterielle Chemotherapie Leberarterienthrombose
	Immundefekte, Infektionen	AIDS-assoziierte Cholangiopathie (*Cryptosporidium*) Angeborene, kombinierte Immundefekte Agammaglobulinämie Rekurrierende pyogene Cholangitis Parasitäre Cholangitis
	Maligne Erkrankungen, Neoplasien	Cholangiokarzinom Diffuse intrahepatische Metastasierung Langerhanszell-Histiozytose Lymphom
	Verletzungen	Postoperative Gallengangstenose Post-ischämische Cholangiopathie
	Medikamente	Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren (Pembrolizumab, Nivolumab, Atezolizumab) Ketamin
	Andere Erkrankungen	Gallengangatresie Zystische Fibrose ABCB4-Defizienz DCDC2-Defizienz ABCC12-Defizienz

Die PSC zeigt eine starke Assoziation mit CED und zwar mit einer Prävalenz einer CED von ca. 60 - 80% bei PSC-Patienten[131, 175, 512-514]. Dahingegen werden 2,4 – 7,5% der Patienten mit einer Colitis

ulcerosa oder 1,2 – 3,4% der Patienten mit Morbus Crohn im Verlauf mit einer PSC diagnostiziert[513, 515, 516]. Die CED kann zu einem beliebigen Zeitpunkt bei Bestehen einer PSC, zum Teil auch erst nach Lebertransplantation, oder auch vor der Diagnose der PSC diagnostiziert werden[131, 517-522]. Charakteristika einer Colitis ulcerosa finden sich dabei häufiger (in circa 80% der Fälle) als die eines M. Crohn (circa 15%), der sich üblicherweise mit einem Kolonbefall manifestiert, oder einer Colitis indeterminata (circa 5%)[513, 517]. Ein isolierter Dünndarmbefall des Morbus Crohn ist nur sehr selten mit einer PSC assoziiert[513, 515]. Die mit der PSC assoziierte Colitis weist eine charakteristische Ausprägungsform auf, die sich von der alleinigen Colitis ulcerosa, die nicht mit einer PSC assoziiert ist, abgrenzt, sodass neuerdings auch diskutiert wird, die PSC-assoziierte Colitis als eigenständige Entität abzugrenzen[507]. PSC-Patienten zeigen häufiger das Bild einer Pancolitis, eine Aussparung des Rektums bei gleichzeitig prädominant rechtsseitiger Inflammation, eine „Backwash-Ileitis“, eine Pouchitis bei Zustand nach Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage und ein erhöhtes Risiko kolorektaler Neoplasien verglichen mit einer Kontrollgruppe von Colitis ulcerosa Patienten ohne PSC[517, 523-525]. Die Klassifizierung der CED bei gleichzeitigem Bestehen einer PSC kann erschwert sein[517, 522].
Eine prospektive, populationsbasierte Studie an 322 norwegischen CED-Patienten, die eine Screening-MRCP erhielten, ergab PSC-typische Veränderungen bei 7,5% (eine PSC war vorher nur bei 2,2% der Teilnehmer bekannt). Überraschenderweise waren die Gallengangsauffälligkeiten bei 65% der CED-Patienten asymptomatisch und häufiger bei Frauen und bei Patienten mit Morbus Crohn zu finden[526].

Empfehlung 4.2	**geprüft 2026**
Die Diagnose einer PSC kann bei typischen cholangiographischen Veränderungen (multifokale Strikturen und Dilatation der intra- und / oder extrahepatischen Gallengänge) und gleichzeitigem Ausschluss anderer Ursachen gestellt werden (*Tabelle 11*). **[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]**	

Literatur: Schramm et al. 2017[527], Dusunceli et al. 2005[528], Venkatesh et al. 2022[529]

Hintergrund

Ein hochwertiges MR-Cholangiogramm ist Voraussetzung für die Diagnose einer PSC[527, 528]. Typische Befunde in der MRT/MRCP sind Strikturen und Dilatationen, Wandverdickungen der Gallenwege, Zeichen einer periduktalen Entzündung[530], sowie eine Rarefizierung der Gallenwege in der Peripherie. Begleitende Veränderungen des Leberparenchyms (segmentale oder lobare Atrophie, fleckförmiges Enhancement u.a.) sind möglich[527-529, 531, 532]. Bei der seltenen Konstellation, dass aufgrund eines Interventionsbedarfes direkt eine endoskopisch-retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) erfolgt und sich ein typisches Bild in der Kontrastmitteldarstellung ergibt, ist die Diagnose auch nur anhand des ERC-Cholangiogramms und ohne MRCP möglich.

Empfehlung 4.3	**geprüft 2026**
Bei Vorliegen klassischer Befunde einer PSC kann bei Erwachsenen auf eine histologische Untersuchung zur Sicherung der Diagnose verzichtet werden. **[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]**	

Empfehlung 4.4 **geprüft 2026**

Alle Kinder und Jugendliche mit PSC sollen zum Ausschluss einer ASC (autoimmune sklerosierende Cholangitis) eine Leberbiopsie erhalten.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Gregorio et al. 2001[533]

Empfehlung 4.5 **geprüft 2026**

Eine Leberbiopsie soll bei PSC und dem zusätzlichen Verdacht einer AIH (PSC-AIH Varianten-Syndrom, ASC) erfolgen.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Milkiewicz et al. 2020[534], Chazouilleres et al. 2022[535], Kaya et al. 2000[536], Hunter et al. 2011[537], Gregorio et al. 2001[533]

Empfehlung 4.6 **geprüft 2026**

Bei begründetem Verdacht auf PSC sollte bei unauffälliger MRCP zum Ausschluss einer small-duct PSC eine Leberbiopsie erfolgen.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Portman et al. 2012[538]

Hintergrund

Bei Vorliegen klassischer Befunde einer PSC ist eine Leberbiopsie zur Sicherung der Diagnose nicht erforderlich. In etwa 5 - 10% der Fälle ist die PSC jedoch auf die kleinen Gallengänge beschränkt und geht deshalb nicht mit typischen Befunden in der MRCP oder ERCP einher (sogenannte small-duct PSC)[539]. In diesen Fällen ist eine Leberbiopsie mit Nachweis PSC-typischer histopathologischer Befunde zur Diagnosestellung erforderlich. Entsprechend dem Konsensus der internationalen PSC Study Group (IPSCSG) gehören hierzu insbesondere die periduktale Fibrose und fibro-obliterative Cholangitis[540]. In welchem Ausmaß diese histologischen Befunde PSC-typisch sind, um die Diagnose einer small-duct PSC sicher zu stellen, wird kontrovers diskutiert, da histologisch keine PSC-pathognomonischen Veränderungen bekannt sind. Da eine Reihe von fibrosebildenden Cholangiopathien (z.B. cholestatische Lebererkrankungen basierend auf ABCB4 Mutationen[541]) ähnliche histopathologische Kriterien aufweisen können, ist vor Diagnosestellung einer small-duct PSC eine kritische Begutachtung der Befunde erforderlich, insbesondere wenn keine CED vorliegt[538]. Die hepatische Manifestation der Sarkoidose kann zu einem cholestatischen Bild in der Histologie führen und stellt eine relevante Differentialdiagnose der PSC dar[542]. Spezifische genetische Assoziationen deuten darauf hin, dass sich Patienten mit small-duct PSC und CED möglicherweise in einem sehr frühen Stadium der PSC befinden[543]. Der Krankheitsverlauf der small-duct PSC ist im Vergleich zur PSC milder, da weniger Patienten eine

Leberzirrhose entwickeln oder eine Lebertransplantation benötigen, resultierend in einem längeren Gesamtüberleben[544]. Cholangiokarzinome (CCA) sind bei Personen mit small-duct PSC sehr selten[176]. Interessanterweise entwickeln in etwa 23% der Patienten mit einer small-duct PSC im Median innerhalb von 7,4 Jahren eine klassische PSC der größeren Gallenwege (large-duct PSC)[139].

Ein Teil der PSC-Patienten, insbesondere bei Kindern und jungen Erwachsenen, weist bereits zur Diagnosestellung oder im weiteren Krankheitsverlauf Merkmale auf, die sich mit denen der AIH überschneiden. In diesen Fällen sollte zur Diagnosesicherung eines PSC-AIH Varianten-Syndroms eine Leberbiopsie in Betracht gezogen werden[545]. Es besteht im internationalen Vergleich Uneinheitlichkeit in Bezug auf Diagnose und Therapie der Varianten-Syndrome[534]. Eine Hypergammaglobulinämie, charakteristische Autoantikörper sowie erhöhte Transaminasen sind eher typisch für die AIH, können aber auch bei PSC-Patienten vorliegen. Die europäische Leitlinie schlägt vor bei PSC Patienten mit ALT mehr als 5x ULN und/oder Serum IgG-Werten mehr als 1,5x ULN eine Leberbiopsie in Betracht zu ziehen[535]. Auch histologisch können sich beide Erkrankungen ähneln. Nichtsdestotrotz ist eine moderate bis schwere Interface-Hepatitis in der Leberbiopsie von PSC-Patienten beweisend für das Vorliegen eines Varianten-Syndroms[546]. Im revidierten Diagnosescore der IAIHG werden 7 - 14% der untersuchten Patienten mit PSC als mögliche oder definitive AIH klassifiziert[536]. Auf der anderen Seite zeigt sich bei ca. 10% der AIH-Patienten ein pathologischer, PSC-typischer MCRP-Befund[537]. Patienten mit small-duct PSC weisen besonders häufig Merkmale der AIH auf[533, 547]. Insgesamt liegt nur wenig Evidenz bezüglich des Krankheitsverlaufs sowie der Behandlungsmöglichkeiten der Varianten-Syndrome vor. Daten einer kleinen Studie legen nahe, dass PSC-Patienten mit Charakteristika einer AIH im Vergleich zu klassischen PSC-Patienten jünger sind, höhere ALT- und Serum-IgG-Werte aufweisen und von einer immunsuppressiven Therapie profitieren können[548]. Mehrere Fallberichte sowie Fallserien deuten auf einen potentiell positiven biochemischen Therapieeffekt von Immunsuppressiva hin, auch wenn randomisiert-kontrollierte Studien weiterhin fehlen. Im Allgemeinen haben medikamentös behandelte PSC-Patienten mit Merkmalen einer AIH im Vergleich zur klassischen PSC ein besseres, im Vergleich zur klassischen AIH aber ein verringertes Langzeitüberleben[500, 549].

Überschneidungen zwischen PBC und PSC sind extrem selten und nur in wenigen Fallberichten beschrieben worden. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle lassen sich die beiden Erkrankungen klar voneinander abgrenzen[550, 551].

Eine PSC tritt häufiger bei männlichen als weiblichen Kindern und Jugendlichen (62%) auf. Das durchschnittliche Manifestationsalter liegt zwischen 7 und 15 Jahren. Vermindertes Körperwachstum oder fehlender Pubertätsbeginn bzw. eine verzögerte Pubertätsentwicklung können Hinweise auf eine PSC sein. Erstgradig Verwandte von PSC-Erkrankten haben ein 4-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko[552]. Symptome wie Pruritus und Fatigue treten in der Regel erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium auf[361, 552, 553].

Bei 80 - 96% der Kinder und Jugendlichen mit PSC liegt auch eine CED und insbesondere eine Colitis ulcerosa vor[122, 509, 554-556]. Circa 1% aller Kinder mit CED weisen die Diagnose einer PSC auf[509, 557].

Die PSC kann sich insbesondere bei Kindern und Jugendlichen mit überlappenden Merkmalen einer AIH wie erhöhten Serum-IgG und charakteristischen Autoantikörpern sowie typischer Histologie präsentieren. Dieser klinische Phänotyp wird bei Kindern und Jugendlichen auch als autoimmune sklero-

sierende Cholangitis (ASC) bezeichnet. Eine prospektive klinische Studie zeigt, dass die ASC bei Kindern und Jugendlichen in gleicher Häufigkeit wie die AIH1 auftritt[533]. Über 90% der Kinder und Jugendlichen mit ASC haben ein erhöhtes IgG mit positivem Nachweis von Autoantikörpern. pANCA sind bei 75% der Patienten mit ASC positiv, aber nur in 45% der Patienten mit AIH1. Das Labor zeigt im Vergleich zur AIH ein cholestatisches Bild mit Erhöhung von AP und gGT sowie häufig nur moderat erhöhten Transaminasen[558]. Die Leberhistologie der ASC zeigt wie bei AIH ein lymphoplasmazelluläres Infiltrat der Portalfelder, zum Teil mit Ausdehnung auf das Leberparenchym (Interface-Hepatitis), und zusätzlich eine periduktale Fibrose bzw. entzündliche, nicht-eitrige Infiltration des Gallengangepithels. Ein Viertel der Kinder und Jugendliche mit ASC hat histologisch keine Zeichen der Cholangitis trotz radiologisch nachweisbarer Gallengangveränderungen[533, 559]. Bei circa 25% der Kinder und Jugendlichen mit V.a. PSC, die bioptisch weiterführend abgeklärt wurden, hatte sich eine ASC bestätigt[511]. Die Rate einer assoziierten CED liegt bei Kindern und Jugendlichen mit ASC mit circa 50-75% der Fälle höher als bei der AIH[509, 554, 560].

Empfehlung 4.7 **geprüft 2026**

Bei Erstdiagnose einer PSC sollte eine Mitbeurteilung durch ein in dieser Erkrankung erfahrenes Zentrum erfolgen.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Empfehlung 4.8 **geprüft 2026**

Bei symptomatischer und/oder fortgeschrittener Erkrankung einer PSC sollte die Vorstellung in einem Lebertransplantations-Zentrum erfolgen.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Weismüller et al. 2017[176]

Hintergrund

In einer retrospektiven Analyse von 7121 PSC-Patienten in 37 europäischen Zentren benötigten 24% der Fälle im Beobachtungszeitraum von 1980 - 2010 eine Lebertransplantation[176]. Das mediane transplantationsfreie Überleben lag in dieser Studie bei 14,5 Jahren[176]. Entsprechend wird eine Mitbeurteilung in einem auf autoimmune Lebererkrankungen spezialisierten Leberzentrum empfohlen.

Empfehlung 4.9 **geprüft 2026**

Um eine einheitliche Nomenklatur zu gewährleisten, sollen Gallengangsstrikturen bei PSC wie folgt bezeichnet werden:

- „hochgradige Striktur“: in der MRT/MRCP nachweisbare Striktur von Ductus hepatocholedochus (DHC), Ductus hepaticus dexter (DHD) oder Ductus hepaticus sinister (DHS) mit > 75%iger Reduktion des Gangdurchmessers.
- „klinisch relevante Striktur“: bei Vorliegen einer „hochgradigen Striktur“, die mit Symptomen und/oder Zeichen der obstruktiven Cholestase oder einer bakteriellen Cholangitis einhergeht.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Chazouilleres et al. 2022[535], Bowlus et al. 2023[561]

Hintergrund

Der jahrzehntelang gebräuchliche Begriff „dominante Striktur“ ist unscharf definiert und bezieht sich auf das Cholangiogramm in der ERCP und wurde daher in den aktuellen Leitlinien der EASL[535] und der AASLD[561] durch neue Begriffe ersetzt, die dezidiert entweder die Morphologie in der MRT/MRCP und/oder auch die Strikturfolgen betrachten. So bezeichnet der Begriff einer „hochgradigen Striktur“ („high-grade stricture“) eine Striktur in DHC, DHD oder DHS mit > 75%iger Reduktion des Gangdurchmessers. Der Begriff „relevante Striktur“ („relevant stricture“) ist definiert als eine hochgradige Striktur (EASL-Definition) respektive jede Gallengangstriktur (AASLD-Definition), die sich klinisch mit Zeichen der obstruktiven Cholestase oder einer bakteriellen Cholangitis äußert.

Das Vorliegen hochgradiger Strikturen der extrahepatischen Gallenwege ist ein in mehreren Studien gut dokumentierter Risikofaktor für das CCA sowie auch für das Gesamtüberleben bei PSC-Patienten[562, 563, 564]. Der Amsterdam-Score klassifiziert die cholangiographischen Veränderungen der intra- und extrahepatischen Gallenwege in der ERC und kann daraus das 1-,5- und 10-Jahres-Überleben abschätzen[565]. Auch für die MRT mit MRCP wurde ein prognostischer Score entwickelt, der das Risiko einer weitere Progression abschätzen kann[566]. Sowohl der spezifischen Diagnostik und Früherkennung hochgradiger Strikturen im Cholangiogramm als auch der diagnostischen Abklärung hinsichtlich Dysplasien und Malignität kommt daher im klinischen Management der PSC-Patienten eine besondere Rolle zu.

Empfehlung 4.10 **geprüft 2026**

Das Untersuchungsprotokoll der zur Initialdiagnostik durchgeführten MRT sollte neben typischen T2-gewichteten MRCP-Sequenzen auch T1- und T2-gewichtete sowie kontrastmittelgestützte T1-gewichtete Sequenzen zur Beurteilung des Leberparenchyms umfassen.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Auf eine Kontrastmittelgabe kann bei Kindern in der Regel verzichtet werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]

Literatur: Schramm et al. 2017[527], Venkatesh et al. 2022[529]

Hintergrund

Es wird vor der MRT eine Nahrungskarenz von 4 Stunden empfohlen, da flüssigkeits- oder nahrungsgefüllte Magen- und Dünndarmabschnitte die Bewertung der MRCP-Bilder beeinträchtigen können. Wegen des erhöhten Risikos hepatobiliärer Malignome innerhalb des ersten Jahres ab Zeitpunkt der Erstdiagnose der PSC sind bei der MRT neben der MRCP morphologische Sequenzen inklusiver kontrastmittelgestützter T1-gewichteter Aufnahmen zur Beurteilung des Leberparenchyms enthalten[527, 529, 532]. Die Verwendung leberspezifischer Kontrastmittel könnte dabei vorteilhaft sein und unter anderem zu einer verbesserten Detektionsrate insbesondere kleinerer Tumoren führen[567-569].

Empfehlung 4.11 **geprüft 2026**

Eine Ileokoloskopie mit Stufenbiopsien aus allen Darmabschnitten inklusive des terminalen Ileums soll auch bei makroskopisch unauffälliger Schleimhaut bei erwachsenen Personen bei Erstdiagnose einer PSC durchgeführt werden.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Aabakken et al. 2017[570], de Vries et al. 2015[175], Jorgensen et al. 2012[523]

Hintergrund

Die Prävalenz einer CED bei Vorliegen einer PSC beträgt 60-80%, mit der höchsten Prävalenz in Nordeuropa (ca. 80%)[175]. Klinisch verläuft die PSC-assoziierte CED lange asymptomatisch und imponiert eher durch einen milden Verlauf[570, 571]. Auch bei endoskopisch unauffälliger Mukosa kann histologisch eine CED vorliegen[175, 523]. So beschreiben Studien zur Prävalenz der PSC-assoziierten CED, welche sowohl endoskopische und histologische Merkmale untersuchten, eine höhere Prävalenz als Studien, die nur endoskopische Merkmale erfassten. Patienten mit PSC und CED haben ein erhöhtes Risiko für kolorektale Dysplasien und Karzinome verglichen mit CED-Patienten ohne assoziierte PSC[572-574]. Vor dem Hintergrund des oft asymptomatischen Verlaufs sowie des erhöhten Malignitätsrisikos wird bei Erstdiagnose einer PSC grundsätzlich eine Ileokoloskopie mit Biopsien empfohlen[570].

4.2 Chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED) bei der PSC

Empfehlung 4.12 **geprüft 2026**

Bei erwachsenen asymptomatischen Personen mit PSC ohne bislang nachgewiesene CED kann eine Vorsorgekoloskopie alle 5 Jahre oder beim Auftreten von Symptomen erfolgen.

[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]

Literatur: Aabakken et al. 2017[570]

Empfehlung 4.13 **geprüft 2026**

Bei erwachsenen Personen mit PSC und CED soll eine Vorsorgekoloskopie alle 1 - 2 Jahre erfolgen.

[Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

CRC-assoziierte Mortalität: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Boonstra et al. 2013[539], Trivedi et al. 2020[575]

PICO-Frage: Vergleich der CRC-assoziierten Mortalität mit Screening Koloskopie versus keine Koloskopie

Hintergrund

Patienten mit PSC und CED haben ein erhöhtes Risiko für kolorektale Dysplasien und Karzinome („colorectal cancer“, CRC) verglichen mit Personen mit alleiniger CED[539, 572-575]. In einer niederländischen Kohorte fand sich ein 10-fach erhöhtes Risiko für ein CRC bei Patienten mit PSC und CED im Vergleich zu Patienten mit alleiniger Colitis ulcerosa[539]. In dieser Studie fand sich eine höhere CRC-assoziierte

Mortalität bei Personen mit PSC, die keine Überwachungskoloskopie erhalten hatten im Vergleich zu denen mit Überwachungskoloskopie (50 vs. 39%)[539]. In einer zweiten Kohortenstudie fand sich ebenfalls eine niedrigere Rate (18%) an CRC-assoziierter Mortalität bei Patienten mit PSC und CED, die eine jährliche Vorsorgekoloskopie erhielten versus den Betroffenen ohne Vorsorgekoloskopie (21%)[575]. Prospektive Studien zu Screening-Intervallen im Follow-Up von PSC-Patienten mit oder ohne bekannte CED fehlen. Entsprechend den Empfehlungen führender Fachgesellschaften ist eine Koloskopie bei Personen mit PSC ohne CED immer dann indiziert, wenn CED-typische Beschwerden auftreten und kann zudem alle 5 Jahre angeboten werden[570, 575-578].

Empfehlung 4.14 **geprüft 2026**

Bei Kindern und Jugendlichen mit PSC oder ASC soll ein nicht-invasives Stuhlscreening auf CED mittels fäkaler Entzündungsmarker (Calprotectin) durchgeführt werden.
[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Ricciuto et al. 2020[219]

Empfehlung 4.15 **geprüft 2026**

Bei positivem Nachweis von Calprotectin im Stuhl und / oder Vorliegen CED-typischer Symptome soll bei PSC-Patienten eine endoskopische Abklärung mit Entnahme von Stufenbiopsien erfolgen.
[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Überwachungskoloskopien zur Karzinomsuche sollten auch bei Jugendlichen mit PSC / ASC spätestens 5 Jahre nach Erstdiagnose der CED begonnen werden.
[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: El-Matary et al. 2021[579], Laborda et al. 2019[580]

Hintergrund

Bei initial negativem Befund sind wiederholte Bestimmungen von fäkalem Calprotectin zur Früherkennung einer CED bei Kindern und Jugendlichen indiziert. Der CED-Phänotyp von Kindern und Jugendlichen mit PSC ähnelt dem von Erwachsenen mit klinisch mild verlaufender Pankolitis und rektaler Aussparung. Die Entzündungsaktivität im rechtsseitigen Kolon bei Colitis scheint bei Kindern und Jugendlichen mit PSC weniger ausgeprägt zu sein.

In einer großen epidemiologischen Studie erhöhte das Vorliegen einer PSC bei Patienten mit einer in der Kindheit diagnostizierten CED das Risiko für eine maligne Erkrankung im Krankheitsverlauf[581]. Zudem wurden vereinzelt bereits im Jugendalter maligne Erkrankungen in Zusammenhang mit PSC/ASC beschrieben[219, 579, 582-584]. In anderen retrospektiven Kohortenstudien wurden bei Kindern und Jugendlichen keine malignen Entartungen, weder im hepatobiliären System noch im Magen-Darm-Trakt, beobachtet[122, 509, 555]. Für die Entstehung eines CRC scheint die Erkrankungsdauer entscheidend, so lag in einer Multicenterstudie die 5-Jahres Wahrscheinlichkeit bei 0,8% und die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit

nach Diagnosestellung bei 4,8%[579]. In Ermangelung formaler Screening-Leitlinien für Kinder und Jugendliche mit PSC scheinen Überwachungskoloskopien bei mehr als fünfjährigem Krankheitsverlauf der CED gerechtfertigt zu sein.

Empfehlung 4.16 **geprüft 2026**

Entsprechend den aktuellen Leitlinien zur Therapie der CED soll in der Behandlung der PSC-assoziierten CED die mukosale Heilung angestrebt werden.
[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Kucharzik et al. 2024[585]

Hintergrund

Eine CED-Therapie kann sowohl die Symptomlast der CED für die Patienten als auch das Malignomrisiko bei aktiver CED reduzieren. Das therapeutische Management der PSC-assoziierten CED entspricht dabei weitestgehend dem von CED-Patienten ohne PSC[577]. Ist bei Personen mit PSC-assoziierter CED eine Kolektomie indiziert, ist zusammen mit dem Patienten eine individuelle Kosten-Nutzen-Abwägung ratsam, da das Risiko einer post-OP Pouchitis sowie eines Pouch-Versagens höher ist als bei alleinig vorliegender CED[586]. Der Einfluss einer Therapie der intestinalen Inflammation bei CED auf den Krankheitsverlauf der PSC ist unklar[176, 587, 588].

4.3 Therapie der PSC

Empfehlung 4.17 **geprüft 2026**

UDCA kann in einer mittleren Dosierung von 13 - 23 mg/kg KG/d zur Therapie der PSC gegeben werden.*
[Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Transplantationsfreies Überleben: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Poropat et al. 2011[589]
pädiatrische Patienten: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Deneau et al. 2018[590]

Normalisierung der Cholestaseparameter – AP Normalisierung: moderat ⊕⊕⊕⊖ Poropat et al. 2011[589]
pädiatrische Patienten: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Deneau et al. 2018[590]

Normalisierung der Cholestaseparameter – Bilirubin Normalisierung: moderat ⊕⊕⊕⊖ Poropat et al. 2011[589]
pädiatrische Patienten: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Deneau et al. 2018[590]

Normalisierung der Cholestaseparameter – gGT Normalisierung: moderat ⊕⊕⊕⊖ Poropat et al. 2011[589]
pädiatrische Patienten: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Deneau et al. 2018[590]
Nebenwirkungen: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Poropat et al. 2011

pädiatrische Patienten: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Deneau et al. 2018

* Da es sich hierbei um einen Off-Label Use handelt, soll eine entsprechende Aufklärung des Patienten erfolgen.

PICO-Frage: Vergleich des Einflusses von UDCA vs. keine Therapie auf das transplantationsfreie Überleben, Normalisierung der Cholestaseparameter (AP und/oder gGT und/oder Bilirubin)

Empfehlung 4.18 **geprüft 2026**

Eine hochdosierte (> 28mg/kg KG/d) UDCA-Therapie soll bei der PSC nicht gegeben werden.
[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Lindor et al. 2009[591]

Hintergrund

UDCA hat choleretische, antiinflammatorische, antifibrotische und zytoprotektive Wirkungen[592]. UDCA wurde in verschiedenen Konzentrationen (13 - 30mg/kg KG/d) bei Patienten mit PSC eingesetzt und bezüglich der Auswirkungen auf die Krankheitsprogression, sowie die Entstehung von CCA und CRC hin untersucht[591, 593-596]. Während die meisten Studien eine Verbesserung der Laborparameter, insbesondere einen Abfall der AP zeigten, konnten zwei Metaanalysen der größeren prospektiven Studien keinen signifikanten Vorteil im Gesamt- bzw. im transplantationsfreien Überleben nachweisen [589, 597, 598]. Im Hinblick auf die Symptome Pruritus und Fatigue ergab sich ebenfalls kein signifikanter Vorteil einer UDCA-Therapie[598]. Dennoch erscheint ein spontaner bzw. durch UDCA bedingter Abfall der AP um mindestens 40% und eine Normalisierung bzw. eine Abnahme des AP-Werte unter 1,5x ULN innerhalb von 1 - 2 Jahren prognostisch günstig zu sein[599-601]. Vor diesem Hintergrund wird UDCA in einer mittleren Dosis von 13 - 23mg/kg KG/d bei Patienten mit PSC von vielen Experten eingesetzt. Nach Beendigung einer UDCA-Therapie muss mit einem Wiederanstieg der Cholestaseparameter gerechnet werden[602].

Kleinere Pilotstudien zu höheren Dosierungen von UDCA hatten eine Verbesserung der Laborparameter ergeben[603-605]. Eine große amerikanische placebokontrollierte, doppelblinde Studie mit PSC wurde vorzeitig abgebrochen, da es in der Hochdosis-UDCA-Gruppe trotz eines signifikanten Abfalls der AP-Werte zu einem signifikanten, 2,3-fach erhöhten Risiko kam, einen der primären Endpunkte zu erreichen (Tod, Transplantation, Erreichen der Listungskriterien für eine Lebertransplantation, neu aufgetretene Ösophagusvarizen, Entwicklung eines CCA, Progression zur Leberzirrhose)[591]. Somit wird von einer hochdosierten UDCA-Therapie (>28mg/kg KG/d) abgeraten.

Für Kinder und Jugendliche mit PSC ist keine in Studien überprüfte Standardbehandlung etabliert. In Analogie zu Erwachsenen kann eine UDCA-Dosis von 13 - 23mg/kg KG/d erwogen werden[606]. In einer retrospektiven multizentrischen Analyse zeigte sich, dass weniger als die Hälfte der mit UDCA behandelten Kinder und Jugendlichen ein Jahr nach Therapiebeginn eine Normalisierung der gGT erreichten. Die Patienten mit normalisierter gGT zeigten ein besseres 5-Jahres-Outcome[607].

Der Einfluss von UDCA auf die Entstehung von CRC und CCA wurde in Studien bei Patienten mit PSC untersucht. Zwei Metaanalysen deuten auf eine Reduktion des Risikos für die Entstehung von CRC in

der UDCA-Gruppe (UDCA-Dosis unter 25mg/kg KG/d) hin[608, 609]. Allerdings war die Risikoreduktion statistisch nicht signifikant. Für eine Chemoprävention des CCA liegen weniger und uneinheitliche Daten vor. Die größeren skandinavischen bzw. amerikanischen Studien fanden keinen Unterschied bezüglich der CCA-Entwicklung zwischen den UDCA- und Placebogruppen[591, 596]. Eine Analyse von PSC-Patienten auf der norwegischen Transplantationswarteliste konnte hingegen als unabhängigen signifikanten Prädiktor für die Entwicklung eines CCA eine fehlende UDCA-Therapie identifizieren[610]. Interessanterweise war in einer retrospektiven Datenbankanalyse ein Abfall der AP unter das 1,5-Fache des oberen Normwerts mit einem signifikant niedrigeren Risiko für die Entwicklung eines CCA assoziiert[599].

Empfehlung 4.19	**geprüft 2026**

Kortikosteroide und Immunsuppressiva sollen zur Therapie der PSC nur bei Nachweis eines Varianten-Syndroms bzw. ASC eingesetzt werden.
[Empfehlungsgrad A, Konsens, 2 Enthaltungen aufgrund von COI]

Transplantations-freies Überleben: moderat ⊕⊕⊕⊖ Liu et al. 2022[611]
Fibroseregression: hoch ⊕⊕⊕⊕ Muir et al. 2019 (nur Simtuzumab)
Normalisierung der Cholestaseparameter – AP: moderat ⊕⊕⊕⊖ Liu et al. 2022[611]
Normalisierung der Cholestaseparmeter – Bilirubin: moderat ⊕⊕⊕⊖ Liu et al. 2022[611]

PICO-Frage: Vergleich des Einflusses von Immunsuppressiva vs. keine Therapie auf das Transplantations-freie Überleben bzw. Normalisierung der Cholestaseparameter (AP und/oder gGT und/oder Bilirubin)

Empfehlung 4.20	**geprüft 2026**

Abgesehen von der Therapie der CED sollten Biologika nicht zur Therapie der PSC eingesetzt werden.
[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Liu et al. 2022[611]

Hintergrund

Eine immunsuppressive Therapie, in der Regel mit Prednisolon und Azathioprin, in Kombination mit UDCA scheint bei Patienten mit AIH-PSC Varianten Syndrom gerechtfertigt und mit einer laborchemischen Verbesserung einherzugehen[514, 528, 593, 533, 548, 612].

Bei Patienten mit PSC ohne AIH-Komponente wurden verschiedene Immunsuppressiva sowie Biologika in Studien mit meist kleiner Fallzahl oder in retrospektiven Auswertungen der Therapie der assoziierten CED getestet, ohne einen Vorteil auf die Krankheitsaktivität oder -progression der PSC nachweisen zu können. Untersucht wurden unter anderem Predniso(lo)n, Budesonid, Azathioprin, Ciclosporin, MTX, MMF, Tacrolimus, verschiedene Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha-Inhibitoren (anti-TNFalpha) wie Infliximab oder Adalimumab, Vedolizumab sowie Colchicin, Penicillamin und Pirfenidon[535, 578, 611, 613]. Eine Metaanalyse zu MMF, MTX, Colchicin, Penicillamin, Infliximab ergab keinen Vorteil dieser Therapien bezüglich des transplantationsfreien Überlebens und/oder einer Normalisierung von AP und Bilirubin gegenüber Placebo[611]. Gallensalzderivate wie norUDCA bzw. Agonisten für den Farnesoid X Rezeptor

(FXR) oder dessen Signalmoleküle wurden bereits in Phase II Studien bei PSC evaluiert. Die Daten der norUDCA Phase III Studie werden für das Jahr 2025 erwartet. Es gibt mehrere kleinere Studien zum Einsatz von Fibraten bei der PSC, die nicht nur das Ansprechen von Pruritus, sondern auch das laborchemische Ansprechen untersucht haben [459, 614-616]. In den Studien zeigte sich ein laborchemisches Ansprechen mit Abfall der Cholestasewerte, dennoch kann basierend auf diesen limitierten Daten eine Fibrattherapie bei Patienten ohne Juckreiz derzeit nicht empfohlen werden. Zum Einsatz von Fibraten bei PSC-Patienten mit Juckreiz siehe *Empfehlung 4.38*[459, 535].

Empfehlung 4.21	**geprüft 2026**
Antibiotika sollen bei PSC-Patienten mit bakterieller Cholangitis gegeben werden. **[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]** **Literatur:** Pohl et al. 2006[617]	

Empfehlung 4.22	**geprüft 2026**
Eine langfristige Antibiotikatherapie bei Patienten mit PSC sollte ohne Vorliegen einer bakteriellen Cholangitis nicht erfolgen. **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]** **Literatur:** Shah et al. 2019[618]	

Hintergrund

PSC-Patienten mit relevanter Gallengangsstenose haben ein erhöhtes Risiko für eine bakterielle Cholangitis[617]. Mikrobiologische Untersuchgen der Gallenflüssigkeit lassen Bakterien in ca. 40 - 50% der Patienten mit einer Obstruktion der Gallenwege und in bis zu 100% der Patienten mit einer vorausgegangenen Stenttherapie nachweisen[619-621]. Bei Nichtansprechen und schweren Verläufen sind insbesondere Enterokokken relevant [622, 623]. Vor diesem Hintergrund ist eine ERCP nicht nur zur endoskopischen Entlastung einer relevanten Stenose, sondern auch zur Gewinnung von Gallenflüssigkeit für mikrobiologische Untersuchungen und zur genaueren Differenzierung des Keimspektrums hilfreich.

Eine Dysregulation des intestinalen Microbioms scheint Einfluss auf die Entwicklung und Progression der PSC zu nehmen, weshalb eine Behandlung der Dysbiose bzw. eine Modulation des intestinalen Microbioms interessante neue therapeutische Ansätze bietet[623-626]. Eine Metaanalyse von 5 Studien (3 randomisiert-kontrollierte Studien, 2 nicht-randomisierte Studien, insgesamt 124 Patienten mit PSC) ergab, dass eine Antibiotikatherapie mit einer Reduktion der AP-Werte, des PSC Mayo Risiko Scores sowie des Gesamtbilirubins assoziiert war. Vancomycin war in dieser Analyse effektiver als Metronidazol[618]. Die bisher größte, randomisierte Studie zur Antibiotika-Therapie bei Erwachsenen mit PSC zeigte einen signifikant stärkeren Abfall der Cholestasewerte in der Metronidazol- im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Auch der Mayo Risk Score sowie das histologische Staging und Grading verbesserten sich signifikant unter Kombinationstherapie[627].

Bei Kindern und Jugendlichen mit PSC und begleitender CED hat in Studien die orale Gabe von Vancomycin zu einer signifikanten Verbesserung der Laborparameter geführt[628]. In anderen Studien konnte

allerdings gezeigt werden, dass sich kein Vorteil einer Therapie mit UDCA oder Vancomycin gegenüber einem abwartenden Verhalten für das langfristige Outcome ergibt[629].

Empfehlung 4.23 **geprüft 2026**

Bei Nachweis relevanter Strikturen (hochgradige Strikturen mit Zeichen oder Symptomen einer obstruktiven Cholestase und/oder bakterieller Cholangitis) soll bei PSC-Patienten eine diagnostische und therapeutische endoskopische Intervention erfolgen.
[Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Transplantations-freies Überleben: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Ferreira et al. 2021[630]
Klinische Verbesserung: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Dhaliwal et al. 2022[631]

PICO-Frage: Einfluss einer endoskopischen Therapie (Ballondilatation/Stenting) versus keiner Therapie auf das Transplantations-freie Überleben, die Fibroseprogression oder die Normalisierung der Cholestaseparameter (AP und/oder Bilirubin)

Hintergrund

Durch eine interventionelle Therapie können hochgradige und relevante Gallengangsstrikturen sowie ggf. weitere biliäre Pathologien (z.B. eine Choledocholithiasis) erfolgreich behandelt werden[570]. Hierdurch kann eine Optimierung der biliären Drainage und so eine Symptomlinderung, eine Verbesserung der Cholestasesymptome Ikterus und Pruritus erreicht und die Abheilung einer bakteriellen Cholangitis ermöglicht werden[631, 632]. Hinzukommend ermöglicht die endoskopische Therapie einer hochgradigen Striktur immer auch die weitergehende diagnostische Abklärung mit Probenentnahme (Zangenbiopsie oder Bürstenzytologie). Patienten mit einem ausschließlich intrahepatischen Befall der Subsegmentgallengänge ohne relevante Striktur oder fortgeschrittene Fälle mit ausgeprägter Rarefizierung der intrahepatischen Gallenwege profitieren nicht von einer endoskopischen Intervention.

Empfehlung 4.24 **geprüft 2026**

Zur endoskopisch-interventionellen Therapie von Gallengangstrikturen sollte bei der PSC die Ballondilatation (ggf. nach vorheriger Bougierung) als Verfahren der ersten Wahl eingesetzt werden. In Einzelfällen oder bei unzureichendem Therapieansprechen kann eine kurzzeitige Stenteinlage (< 6 Wochen) erfolgen.
[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Ponsioen et al. 2018[633], Dhaliwal et al. 2022[631]

Hintergrund

Die hydrostatische Ballondilatation im Durchmesser der vor- bzw. nachgeschalteten Gallenwegsabschnitte ist die erste endoskopische Therapieoption bei der PSC. Bei stark gebogenen / abgewinkelten Gangabschnitten wird eine Bougierung oder insbesondere auch bei Therapierefraktärität eine kurzzeitige Stenteinlage bevorzugt[570]. Im Einzelfall anderweitig nicht sondierbarer derber filiformer Stenosen

können auch als experimentell einzustufende Verfahren wie die Bougierung mit einem sog. Soehendra®-Retriever[634] oder eine elektro-chirurgische Öffnung mit einem Cystotom eingesetzt werden.
Bei Einlage von Plastikstents wurde in einigen Studien eine erhöhte Cholangitis-Rate beobachtet, so dass viele Zentren die Stenteinlage auf besondere Fälle einschränken, z.B. wenn eine langstreckige Stenose des DHC, eine mit Dilatation vorbehandelte und refraktäre Stenose oder Stenosen in gebogenen Gangsegmenten vorliegen, bei denen bei Einsatz der Ballondilatation ein hohes Perforationsrisiko besteht[630, 631]. Allerdings sind die Stent-Komplikationen in der am häufigsten hierzu zitierten Studie ganz überwiegend bei den mit PTCD und nicht den mit ERCP behandelten Patienten aufgetreten[635]. Eine kurzzeitige Stenteinlage (< 4 - 6 Wochen) geht wahrscheinlich nicht mit einer erhöhten Cholangitisrate einher, eine sehr kurze Behandlung (< 14 Tage) scheint sicher und noch ausreichend effektiv[636]. Eine internationale multizentrische randomisierte Studie, die eine endoskopische Therapie der PSC mittels Ballondilatationen im Vergleich zum Kurzzeitstenting miteinander verglich, kam zwar zu dem Ergebnis vergleichbarer Effektivität, musste jedoch bei erhöhter Komplikationsrate (Pankreatitis und Cholangitis) in der Stentgruppe vorzeitig abgebrochen werden[633]. Eine Metaanalyse bestätigte die höhere Effektivität und Sicherheit einer alleinigen Ballondilatation gegenüber der Dilatation in Kombination mit einer Stenteinlage[631].

Statement 4.25	**geprüft 2026**
Es ist unklar, ob PSC-Patienten mit hochgradiger, aber nicht relevanter Striktur von einer therapeutischen Intervention profitieren. **[Expertenkonsens, starker Konsens]**	

Hintergrund

Ob durch regelmäßige endoskopische Interventionen auch eine Prognoseverbesserung erreicht werden kann, ist bei fehlenden prospektiv doppelblinden Studien nicht ausreichend untersucht. Eine unizentrische retrospektive Analyse[637] unterstützt das Konzept einer konsequenten Optimierung der biliären Drainage; eine regelmäßige Dilatationstherapie (etwa alle 3 - 6 Monate) war bei PSC-Patienten mit hochgradigen Strikturen mit einem längeren transplantationsfreien Überleben assoziiert ist als eine bedarfsorientierte Dilatationstherapie nur bei klinischer Symptomatik (17,8 versus 11,1 Jahre). Aufgrund zahlreicher möglicher Confounder im retrospektiven Setting reichen diese Daten jedoch nicht aus, um eine Empfehlung für oder gegen die regelmäßige Therapie hochgradiger, aber asymptomatischer Strikturen auszusprechen.
Insbesondere sollte im Einzelfall der mögliche Nutzen einer biliären Intervention immer gegenüber den potenziellen Risiken abgewogen werden. Die Komplikationsrate einer ERCP bei PSC-Patienten ist in retrospektiven Studien nicht signifikant gegenüber der Rate von Nicht-PSC-Patienten erhöht; Komplikationen wurden hierbei in 4,3% bis 12,9% der Fälle beobachtet[638-642]. Die erstmalige ERCP[643], eine dringliche Indikation zur ERCP[639], Eingriffe bei symptomatischen Patienten[644], eine therapeutische ERCP sowie weitere Faktoren wie die Komorbidität des Patienten (allerdings nicht das Vorliegen einer Leberzirrhose[643]) tragen zu einem erhöhten periinterventionellem Risiko bei. Die Cholangitisrate nach

ERCP ist bei PSC-Patienten im Vergleich zu Nicht-PSC-Patienten selbst nach der Gabe einer prophylaktischen antibiotischen Therapie erhöht[642,645]. Eine stationäre Überwachung nach ERC ist daher in vielen Fällen indiziert.

Empfehlung 4.26 **geprüft 2026**

Personen mit PSC/ASC sollten bei endoskopischer Intervention am Gallengang eine antibiotische Prophylaxe erhalten.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Ismail et al. 2012[641], Navaneethan et al. 2015[642]

Hintergrund

Die Aspiration von Galle vor der Kontrastmittelinjektion erbringt den Vorteil den intraduktalen Druck zu reduzieren und den cholangio-venösen Reflux zu minimieren sowie das vorhandene Keimspektrum zu bestimmen.

Infektionen nach ERCP werden bei Nicht-PSC-Patienten ohne Risikofaktoren wie eine Gallengangsobstruktion in 0,13% beobachtet[646], wohingegen bei Obstruktion der Gallenwege oder Gallengangssteinen eine bakterielle Cholangitis in 6% der Fälle auftrat[647]. Für eine ERCP bei PSC-Patienten liegt die Cholangitisrate bei circa 5%[640-642]. Daher wird zu einer peri-interventionellen prophylaktischen Antibiose geraten, auch wenn unklar ist, welches Antibiotikum gewählt und für welchen Zeitraum es gegeben werden soll[570]. In einer Cochrane-Analyse wurden mehrere randomisierte und teilweise placebokontrollierte Studien zur Wirksamkeit einer prophylaktischen Antibiose bei unselektierten Patienten mit elektiver Intervention ohne Cholangitis, Cholezystitis oder Pankreatitis ausgewertet[648]. Dabei konnte zwar keine Reduktion der Mortalität nachgewiesen werden, jedoch schienen Patienten mit einer nicht-drainierbaren Gallenwegsobstruktion (wovon bei PSC meist ausgegangen werden kann) von einer prophylaktischen Antibiotikagabe zu profitieren.

Die Dauer und Wahl des Antibiotikums in prophylaktischer Indikation sind bisher nicht in randomisierten Studien untersucht worden. Von daher scheint eine einmalige peri-interventionelle i.v. Gabe nach Galleaspiration ein pragmatisches Vorgehen. Es gibt keine Hinweise dafür, dass eine längere antibiotische Prophylaxe hilfreich ist. Allgemeine Regeln zur Antibiotikaprophylaxe gelten natürlich auch für PSC-Patienten. Zu diesem Themenkomplex besteht weiterer Forschungsbedarf.

4.4 Verlaufskontrollen und Malignom-screening und -abklärung bei der PSC

Empfehlung 4.27 **geprüft 2026**

Eine klinische Untersuchung und Kontrolle der Laborwerte sollen bei Personen mit PSC in individuell festzulegenden Intervallen sowie bei klinischer Verschlechterung erfolgen.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Empfehlung 4.28 **geprüft 2026**

Bei Erwachsenen mit PSC sollten eine Leberelastographie und/oder Serumfibrosetests mindestens alle 2 bis 3 Jahre durchgeführt werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Die Überwachung des Fortschreitens der PSC basiert auf der Bewertung der klinischen Symptomatik, dem Ausmaß der intra- und extrahepatischen Gallengangsdestruktion und der parenchymatösen Schädigung anhand der Entwicklung einer Fibrose bzw. Zirrhose mit deren Folgen wie portale Hypertension und Zeichen des Leberversagens. Unterschiedlichste Vorsorgeuntersuchungen werden diesbezüglich empfohlen (*Tabelle 12*). Zu der klinischen Verlaufskontrolle gehören Fragen nach Symptomen und der Lebensqualität. Eine klinische Untersuchung von PSC-Patienten einmal pro Jahr erscheint angemessen. Eine engmaschigere Überwachung ist bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung/Leberzirrhose notwendig[649,650,231]. Bei klinischer Verschlechterung oder Auftreten von neuen Symptomen sind eine kurzfristige Kontrolle und zusätzliche Untersuchungen in Abhängigkeit der Klinik notwendig, auch zum Ausschluss einer hepatobiliären oder kolorektalen Malignität.

Hinsichtlich laborchemischer Verlaufskontrollen existieren verschiedene vielversprechende Surrogatparameter für die Prognose, die weiter validiert werden müssen (*Tabelle 12*) [134, 231]. Zur Rolle der transienten Elastographie für die Surveillance von PSC-Patienten verweisen wir auf das *Kapitel 1.11*. Die optimalen zeitlichen Intervalle der LSM sind aktuell noch nicht definiert. Der ELF™-Test (Enhanced Liver Fibrosis-Test) kann das transplantationsfreie Überleben bei PSC vorhersagen[651]. Er behält trotz dynamischer Schwankungen im Verlauf der PSC in Bezug auf das Fortschreiten zur Leberzirrhose seinen prädiktiven Wert[652]. Allerdings zeigte der ELF-Test in einer Studie nur bei Patienten mit einer AP≥1,5× ULN einen signifikanten Anstieg im Laufe der Zeit, was diesen Wert als relevanten Cut-off-Wert für die Risikostratifizierung unterstützt[652].

Ein regelmäßiges Monitoring zur Einschätzung der Prognose der PSC/ASC im Kindes- und Jugendalter sowie Risikostratifizierung beinhaltet die Routinelaborparameter inklusive gGT, Albumin und Thrombozytenzahl[590]. Für adulte PSC-Patienten entwickelte Prognosescores wiesen für Patienten im Kindes- und Jugendalter nur eine eingeschränkte Aussagekraft auf[653]. Der Sclerosing Cholangitis Outcomes in Pediatrics (SCOPE) Index bewertet die Parameter Gesamt-Bilirubin, Albumin, Thrombozytenzahl, gGT und Cholangiographie mit Punkten, um die Notwendigkeit einer Lebertransplantation oder Tod sowie hepatobiliäre Komplikationen innerhalb der nächsten 5 Jahre vorherzusagen[654]. Eine prospektive Validierung des SCOPE Index erfolgt im Rahmen einer prospektiven Studie (NCT04181138). Die Bestimmung der Lebersteifigkeit als nicht-invasive Methode zur Abschätzung des Fibrose/Zirrhosegrades befindet sich für pädiatrische Patienten mit PSC/ASC in der Validierungsphase[655].

Tabelle 12: Verlaufskontrollen und Überwachungsuntersuchungen bei der PSC

Parameter der Überwachung	Teilaspekt der Überwachung	Häufigkeit
Laborwerte wie AST, ALT, AP, gGT, Bilirubin, Albumin, Quick/INR ggf. CA 19-9	Cholestase, Progress der PSC, Leberzirrhose, CCA	Mindestens alle 12 Monate, häufiger bei Zirrhose und/oder Symptomverschlechterung

Fettlösliche Vitamine wie A, D, E, K (Quick/INR)	Vitaminmangel	Erwachsene: bei schwerer Cholestase
Bildgebung mittels Sonographie und MRT/MRCP (Cholestase, Gallengangsstenose, CCA)	Cholestase, interventionsbedürftige Gallengangsstenosen, CCA, Gallenblasenpolypen, Leberzirrhose, portale Hypertension	Mindestens alle 12 Monate, häufiger bei Leberzirrhose (alle 6 Monate) und/oder klinische Verschlechterung
Elastographie inklusive nichtinvasiver Bluttests	Progress des PSC, Leberfibrose, Leberzirrhose	Mindestens alle 2 - 3 Jahre
Osteodensitometrie/DEXA-Scan	Knochendichte	Bei Erstdiagnose und in Abhängigkeit vom Befund alle 1 - 5 Jahre wiederholen
Screening-Fragebögen auf Pruritus, Fatigue/Depression	Lebensqualität	Mindestens alle 12 Monate
Koloskopie	Screening auf assoziierte CED bzw. Screening auf CRC bei Vorliegen einer assoziierten CED	Bei Erstdiagnose PSC und danach alle 5 Jahre bzw. alle 1 bis 2 Jahre

Empfehlung 4.29 **geprüft 2026**

Eine Überwachung mittels Ultraschall und/oder MRT/MRCP von Krankheitsprogression, Gallengangs- und Gallenblasenmalignität sollte bei Patienten mit einer PSC oder ASC unabhängig vom Krankheitsstadium mindestens alle 12 Monate durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Sensitivität/Spezifität für CCA Detektion: moderat ⊕⊕⊕⊖, Eaton et al. 2021[656], Charatcharoenwitthaya et al. 2008[657]

Positiver/negativer prädiktiver Wert für CCA Detektion: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Villard et al. 2022[658]

Überleben: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Ali et al. 2018[659], Bergquist et al. 2022[660], Trivedi et al. 2020[575]

Bei Vorliegen einer Zirrhose soll zur Früherkennung hepatobiliärer Malignome alle 6 Monate eine Ultraschalluntersuchung der Leber erfolgen entsprechend der Leitlinie HCC.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Eaton et al. 2021[656]

PICO-Frage: Einfluss von Ultraschall und/oder MRT/MRCP auf die Detektionsrate eines CCA und das CCA-assoziierte Überleben

Empfehlung 4.30 **geprüft 2026**

Eine MRT/MRCP mit Kontrastmittel soll bei klinischer Verschlechterung und/oder Malignitätsverdacht bei einem PSC-Patienten durchgeführt werden.

Die Untersuchungen sollten entsprechend den oben genannten Vorgaben erfolgen.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung|Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Venkatesh et al. 2022[529]

Hintergrund

Das frühzeitige Erkennen einer PSC-assoziierten Malignität ist für eine kurative Behandlung unerlässlich. Aktuell fehlt es an etablierten Parametern und Biomarkern, um PSC-Patienten mit einem hohen Malignitätsrisiko identifizieren zu können. Die Inzidenz hepatobiliärer Malignome in populations-basierten PSC-Kohorten wurde mit etwa 0,5% pro Jahr angegeben[658, 661, 662]. Die Entwicklung eines HCC bei PSC-Patienten ist möglich, aber ein seltenes Ereignis, sodass die Notwendigkeit einer spezifischen HCC-Überwachung bei PSC-Patienten angezweifelt wurde[663, 664]. Das Risiko für ein Pankreaskarzinom scheint erhöht zu sein und lag in einer schwedischen Kohorte 14-fach oberhalb dem der Kontrollgruppe[665, 666].

Daten bezüglich der Effektivität einer Überwachung auf die Entwicklung von hepatobiliären Malignomen, einschließlich Überlebens- und Kostenvorteilen, sind begrenzt und widersprüchlich. Eine große retrospektive Kohortenstudie eines tertiären Versorgungszentrums konnte zeigen, dass eine regelmäßige Überwachung mit einer höheren 5-Jahres-Überlebensrate assoziiert war, als bei Patienten, die nicht regelmäßig überwacht wurden (68% versus 20%). Patienten, die überwacht wurden, wurden früher diagnostiziert und waren Kandidaten für eine Lebertransplantation[659]. In einer populationsbasierten Registerstudie an PSC-CED-Patienten war eine jährliche Bildgebung mit einer 2-fachen Risikoreduktion von Todesfällen aufgrund einer hepatobiliären Malignität assoziiert[575]. In einer anderen großen retrospektiven Studie mit 2975 PSC-Patienten aus 28 Zentren in 11 Ländern wurden verschiedene Überwachungsstrategien verglichen. Das Gesamtüberleben verbesserte sich und das Sterberisiko halbierte sich bei Patienten, die einer regelmäßigen geplanten Bildgebung unterzogen wurden[660]. Patienten, bei denen ein hepatobiliäres Malignom diagnostiziert wurde, wurden häufiger mit potenziell kurativen Therapien (chirurgische Resektion oder Lebertransplantation) behandelt[660]. Hingegen wurden in einer prospektiven multizentrischen Studie aus Schweden über fünf Jahre jährliche MRT/MRCPs ausgewertet. Die Inzidenzrate eines CCA lag bei 0,4%, und die jährliche Bildgebung mit MRT/MRCP, gefolgt von ERCP und Zytologie/Histologie, war nicht in der Lage, eine Malignität früh genug zu detektieren, um das Langzeitüberleben zu verbessern[658].

Trotz der unklaren Datenlage erscheint eine jährliche Bildgebung mittels Ultraschall und/oder MRT/MRCP zur Überwachung einer PSC-assoziierten Malignität angemessen[650, 657, 667, 668]. Die Sensitivität für die CCA-Erkennung ist für die MRT/MRCP (89%) höher als für den Ultraschall (57%)[657]. Darüber hinaus deutet eine Studie darauf hin, dass die MRT/MRCP-Untersuchung der Ultraschall-Untersuchung zur CCA-Überwachung bei asymptomatischen Patienten mit PSC überlegen sein könnte[656]. In einer retrospektiven Observationsstudie aus Canada mit einem jährlichen MRCP-Protokoll bei PSC (56% mit intravenöser Kontrastmittelgabe) wurden kürzere Intervalle (Median 6 Monate vs 13,1 Monate) durch das Erkennen einer Verschlechterung der Krankheit ausgelöst. Wie bereits in älteren Studien gezeigt[665] gab es eine signifikant höhere Inzidenz PSC-assoziierter hepatobiliärer Malignome innerhalb des ersten Jahres nach PSC-Diagnose[669]. Möglicherweise ergibt sich für die MRT/MRCP Bildgebung

insbesondere bei einer neu diagnostizierten PSC für die Früherkennung einer hepatobiliären Malignität ein Vorteil[669].

Die Rate des CCA lag bei Kindern und Jugendlichen in einer Nachverfolgung von 781 pädiatrischen PSC- Patienten über 4,277 Personenjahre bei 1%[510]. Das Risiko für ein CCA im Kindes- und Jugendalter ist damit als gering einzuschätzen. Bei Verdacht sollte eine Abklärung analog zur Erwachsenenmedizin durchgeführt werden.

Empfehlung 4.31 **geprüft 2026**

Bei Nachweis einer malignitätssuspekten hochgradigen Gallengangsstriktur in der kontrastverstärkten Schnittbildgebung soll bei der PSC eine invasive Diagnostik, in der Regel eine ERCP, mit Entnahme von Bürstenzytologie und/oder Zangenbiopsie erfolgen.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Trikudanathan et al. 2014[670], Njei et al. 2016[671]

Empfehlung 4.32 **geprüft 2026**

Bei weiter bestehendem Verdacht auf Malignität trotz initial negativer Histologie/Zytologie soll eine kurzfristige Re-Evaluation erfolgen.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Majeed et al 2018[672]

Empfehlung 4.33 **geprüft 2026**

Die FISH-Analyse kann zur Erhöhung der diagnostischen Sensitivität der Bürstenzytologie eingesetzt werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]

Literatur: Navaneethan et al. 2014[673]

Empfehlung 4.34 **geprüft 2026**

Die Cholangioskopie mit gezielter Entnahme von Zangenbiopsien kann zur Erhöhung der diagnostischen Aussagekraft der interventionellen Diagnostik einer Striktur eingesetzt werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]

Literatur: Njei et al. 2016[671]

Hintergrund

Die Unterscheidung der benignen von der malignen Gallengangsstenose ist eine der klinisch relevantesten Herausforderungen bei der PSC. Das PSC-assoziierte CCA ist häufig perihilär lokalisiert und wächst lokal invasiv oft unterminierend entlang der Hauptgallenwege. Dies macht die histologische Si-

cherung zu einer Herausforderung und erfordert oft wiederholte invasive Diagnostik bis hin zur laparoskopischen Sicherung. Ein in der Bildgebung gut erkennbares raumforderndes Wachstumsverhalten oder ein intraduktal polypöses Wachstum ist bei den PSC-assoziierten CCA eher selten[562, 674]. Dies erklärt die deutlich limitierte Sensitivität bioptischer Methoden wie Bürstenzytologie und Zangenbiopsie. In einem systematischen Review wurde für die Bürstenzytologie eine gepoolte Sensitivität von 43% (95%-CI 35 - 52%) bei einer Spezifität von 97% (95%-CI, 95 - 98%) für die CCA-Diagnose bei PSC-Patienten gezeigt[670]. Eine Wiederholung der Diagnostik im Rahmen einer oder mehrerer Verlaufs-ERCP Untersuchungen erscheint daher sinnvoll, wobei unklar ist, wie häufig und in welchen Abständen diese erfolgen sollten[672, 675]. Die Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (FISH), ggf. ergänzt durch eine digitale Bildanalyse, kann möglicherweise die diagnostische Genauigkeit der Bürstenzytologie erhöhen. In einer auf 8 Studien basierenden systematischen Metaanalyse lag für die CCA-Diagnose bei PSC-Patienten die gepoolte Sensitivität bei 68% (95%-CI 61 - 74%) auf Kosten einer geringeren Spezifität von 70% (95%-CI 66 - 73%)[673]. Aufgrund der geringeren Spezifität ist es notwendig, die Ergebnisse der FISH immer im Zusammenhang mit der Zytologie, die eine deutlich höhere Spezifität aufweist, zu betrachten. So konnte durch Einsatz der FISH in allen Fällen mit unklarer Zytologie in einer retrospektiven Studie mit 208 PSC-Patienten eine Sensitivität von 80% bei einer Spezifität von 96% und einem negativen prädiktiven Wert von 98% erreicht werden[676]. Eine weitere vielversprechende aber weniger gut etablierte molekulare Methode zur Verbesserung der Sensitivität der Bürstenzytologie stellt die Analyse von DNA-Methylierungsmarkern dar[677, 678].

Die Zangenbiopsie hat gegenüber der Bürstenzytologie den Vorteil, dass deutlich mehr Gewebe für die histopathologische (und ggf. immunhistochemische) Analyse zur Verfügung steht. Bei ausreichend tiefer Biopsie können ggf. auch unterminierend wachsende Tumorzellverbände nachgewiesen werden; eine Zangenbiopsieentnahme unmittelbar nach bei PSC ohnehin oft indizierter vorheriger Dilatation erreicht noch tiefer intramural liegende Strukturen und weist möglicherweise aus diesem Grund eine höhere Sensitivität und einen höheren negativen prädiktiven Wert auf[679]. Nachteil der Zangenbiopsie ist der „sampling error“, da im Gegensatz zur Bürstenzytologie nur sehr umschriebene Bereiche erfasst werden. Dieser Nachteil könnte durch die gezielte Zangenbiopsieentnahme unter cholangioskopischer Sicht aufgehoben werden. In einer Metaanalyse wurden verschiedene diagnostische Methoden aus insgesamt 21 Studien miteinander verglichen[671]. Dabei zeigte die Cholangioskopie mit gezielten Zangenbiopsien die höchste diagnostische Genauigkeit von 96% (95%-CI 94 - 97%) bei einer gepoolten Sensitivität von 65% (95%-CI 35 - 87%) und einer Spezifität bei 97% (95%-CI 87 - 99%). Inwiefern die Kombination von Bürstenzytologie mit FISH und Zangenbiopsie die Vorteile beider Verfahren vereint und einen diagnostischen Vorteil bringt, ist unklar. Die endosonographische Diagnostik mit ggf. gezielter Biopsieentnahme aus suspekten Raumforderungen könnte ein weiteres ergänzendes diagnostisches Verfahren sein[680]. Ebenfalls vielversprechend, aber weniger gut etabliert, und in Deutschland seltener verfügbar ist die sondenbasierte konfokale Laserendomikroskopie im Gallengang[681, 682].

Empfehlung 4.35	**Erwachsene**	**geprüft 2026**
Das Carbohydrat-Antigen 19-9 (CA 19-9) sollte zur diagnostischen Abklärung einer Gallengangstriktur und kann zur CCA Surveillance in Ergänzung zur Bildgebung bei erwachsenen Patienten mit PSC bestimmt werden.		

[Expertenkonsens, Empfehlung|Empfehlung offen, starker Konsens]

Literatur: Charatcharoenwitthaya et al. 2008[657], Razumilava et al. 2011[668]

Hintergrund

Die Tumormarker CA 19-9 und CEA werden in der klinischen Praxis zur Überwachung bei Patienten mit PSC zur möglichen Frühdiagnostik eines CCA bestimmt. Ihre diagnostische Sensitivität und Spezifität sind begrenzt[683-687]. Das CA 19-9 ist der am umfangreichsten untersuchte Marker, obwohl wiederholte Fallserien eine Rolle als regelhaften Screening-Marker für das CCA bei PSC-Patienten nicht unterstützen konnten[683, 685]. Es konnte bisher kein tumorspezifischer Grenzwert definiert werden. Niedrige, stabile Werte von CA 19-9 sprechen grundsätzlich gegen ein CCA[688]. Anhaltend erhöhte CA 19-9-Werte sprechen für die Diagnose eines CCA und sollten den Tumorverdacht verstärken. Ein normaler Wert schließt aber das Vorliegen eines CCA nicht aus[689]. Das CA 19-9 kann bei Vorliegen einer bakteriellen Cholangitis oder benignen Obstruktionen der Gallenwege ansteigen.

Die bisher einzige prospektive Evaluation von CA 19-9 zur Tumorfrüherkennung blieb ohne positives Ergebnis, bei eingeschränkter Aussagekraft der Studie bei nur vier aufgetretenen CCA in der Nachuntersuchung[683]. Die Kombination aus MRT/MRCP und CA 19-9 mit einem Cut-off-Wert von 20 U/ml erreicht eine Sensitivität von 100%, hat aber eine geringe Spezifität (38%)[657, 668]. Ebenso erreichte die Kombination aus ERCP und CA 19-9 mit einem Cut-off-Wert von 20 U/ml eine Sensitivität von 100% für die Diagnose eines CCA, hat aber ebenfalls eine geringe Spezifität von 43%[657]. Im Rahmen der Interpretation erhöhter CA 19-9 Messwerte ist zu beachten, dass in bis zu einem Drittel der PSC-Patienten mit erhöhtem CA 19-9 kein CCA vorliegt und dass bis zu 10% der Gesamtbevölkerung genetisch-determiniert kein CA 19-9 exprimieren können[637, 686, 690]. Das CA 19-9 weist eine geringe intraindividuelle Variabilität im Zeitverlauf auf und die individuellen Werte werden durch genetische Unterschiede in den Fucosyltransferase-Genen (FUTs) 2 und 3 beeinflusst[688,691]. Diese Daten legen nahe, dass bei fehlender bakterieller Cholangitis der intraindividuelle relative Anstieg des CA 19-9-Spiegels auf eine Tumorentwicklung hinweisen kann und dass absolute Grenzwerte weniger relevant sein könnten[688]. In der größten bisher veröffentlichten retrospektiven Serie war CA 19-9 ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität und CCA-bedingte unerwünschte Ereignisse, ebenso wie die Teilnahme an einem Surveillance Programm[659]. Ein deutlich erhöhter CA19-9 Wert ist allgemein bei CCA mit einer schlechteren Prognose assoziiert und CA19-9 kann nach den Empfehlungen der europäischen Onkologengesellschaft (ESMO) für die Beurteilung des Therapieansprechens nützlich sein[692].

Die Datenlage für CEA bei PSC ist deutlich schlechter im Vergleich zu CA19-9. Es liegen lediglich retrospektive Daten vor. In den größten bisher durchgeführten Studien zeigte sich, dass die Sensitivität deutlich unter der von CA19-9 lag, während die Spezifitäten zwischen beiden Tumormarkern für das CCA vergleichbar waren[687, 691, 693, 694].

Empfehlung 4.36 **geprüft 2026**

Gallenblasenpolypen sollen regelmäßig sonographisch überwacht werden. In allen Fällen sollte die Indikation zur Cholezystektomie diskutiert werden. Bei Polypen über 8 mm oder Größenprogredienz kleinerer Polypen soll bei PSC aufgrund des erhöhten Karzinomrisikos eine Cholezystektomie erfolgen.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung|Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Eaton et al. 2012[695], Altenmüller et al. 2025[696]

Hintergrund

Raumforderungen oder Polypen der Gallenblase treten bei ca. 6 - 13,7% der PSC-Patienten auf; in etwa der Hälfte der Fälle handelt es sich dabei um Karzinome[697, 698]. Mit der frühzeitigen Cholezystektomie steht eine kurative Therapie zur Verfügung. Das Risiko für ein Gallenblasenkarzinom steigt mit zunehmender Größe des Polypen an. Bei einem Grenzwert der Polypengröße von 0,8 cm ergibt sich eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 70% für das Vorliegen eines CCA[695]. Bei Polypen > 0,8cm ist daher eine Cholezystektomie indiziert. Bei kleineren Polypen ist der kontrastmittelverstärkte Ultraschall (CEUS) hilfreich, denn bei kontrastmittelanreichernden Polypen ist unabhängig von der Größe des Polypen eine Cholezystektomie zu erwägen. Bei kleinen, nicht kontrastmittelanreichernden Polypen wird nach 3 - 6 Monaten eine erneute Ultraschalluntersuchung durchgeführt, um eine Wachstumstendenz zu beurteilen. Bei Polypen kleiner 0,8 cm erscheint es vor dem Hintergrund, dass vermutlich eine Dysplasie-Karzinom-Sequenz vorliegt[699], aber ebenfalls empfehlenswert, mit dem Patienten eine frühzeitige Cholezystektomie zu besprechen. Für eine frühzeitige Cholezystektomie in diesen Fällen spricht auch, dass die Komplikationsrate mit Verschlechterung der Leberfunktion (ab dem Stadium Child Pugh B) ansteigt[695]. Eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung ist jedoch erforderlich. Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung sollten für die Cholezystektomie an ein erfahrenes Zentrum überwiesen werden, das vorzugsweise über die Möglichkeit einer Lebertransplantation verfügt.

4.5 Therapie von Symptomen und Komplikationen der PSC

Empfehlung 4.37 **geprüft 2026**

Beim Auftreten bzw. Verschlechterung eines Pruritus bei PSC sollen relevante Strikturen als Ursache ausgeschlossen und bei Vorliegen endoskopisch therapiert werden (*siehe endoskopische Therapie*).

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Empfehlung 4.38 **geprüft 2026**

Zur medikamentösen Therapie bei Pruritus sollte bei Erwachsenen mit PSC in erster Linie Bezafibrat oder Rifampicin verwendet werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: de Vries et al. 2021[459]

Empfehlung 4.39 **Kinder und Jugendliche** **geprüft 2026**

Zur medikamentösen Therapie des cholestatischen Pruritus bei Kindern und Jugendlichen kann Rifampicin eingesetzt werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]

Literatur: Kronsten et al. 2013[700]

Hintergrund

Beim Auftreten von Juckreiz bei PSC-Patienten werden als Basismaßnahmen der Einsatz von Feuchtigkeitscremes und kühlenden Gelen sowie das Meiden heißer Bäder und Duschen empfohlen[535]. Basierend auf der FITCH-Studie wird Bezafibrat (400 mg p.o. 1 x tgl.) als Erstlinientherapie empfohlen. In dieser randomisierten, placebokontrollierten Studie führte Bezafibrat innerhalb von 3 Wochen bei 45% der Patienten einer gemischten PBC- und PSC-Kohorte zu einer Abnahme des Juckreizes um mindestens 50% (davon bei 41% der PSC-Patienten)[459]. Eine Reduktion der Nierenfunktion, Myalgien, Myopathien sowie eine Transaminasen-Erhöhung sind mögliche Nebenwirkungen einer Bezafibrat Therapie[459]. Rifampicin (150 - 300 mg/d) stellt eine Alternative zu Bezafibrat dar und kann eine medikamentösinduzierte Hepatitis in bis zu 12% der Patienten nach 4 - 12 Wochen auslösen[535]. Hier sind Laborkontrollen entsprechend notwendig.

Der cholestatische Juckreiz ist im Kindes- und Jugendalter eine seltene Komplikation der PSC[554]. Die medikamentöse Therapie der ersten Wahl bei cholestatischem Juckreiz beinhaltet bei Kindern und Jugendlichen UDCA und Rifampicin[700]. Antihistaminika werden wegen ihres sedierenden Effektes gegeben und helfen beim abendlichen Einschlafen.

Als mögliche Drittlinientherapie sind Colestyramin, Naloxon oder Sertralin beschrieben, wobei die Datenlage für einen erfolgreichen Einsatz im pädiatrischen Alter gering ist. Bei Alagille Syndrom und progressiver familiärer intrahepatischen Cholestase zeigen iBAT-Inhibitoren eine gute Effektivität zur Therapie des Juckreizes[701, 702] und verbessern die Lebensqualität[703]. Daten zu PSC- oder ASC-Patienten fehlen bisher. Für die Überwachung des Therapieansprechens kann ein Juckreizscore verwendet werden[704].

Empfehlung 4.40	**Erwachsene**	**geprüft 2026**
Bei Erwachsenen sollten Serumspiegel für fettlösliche Vitamine spätestens bei fortgeschrittener Cholestase kontrolliert werden und bei nachgewiesenem Mangel substituiert werden. **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**		

Empfehlung 4.41	**Kinder und Jugendliche**	**geprüft 2026**
Bei Kindern und Jugendlichen sollen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und im Verlauf einer cholestatischen Lebererkrankung regelmäßig die fettlöslichen Vitamine im Serum bestimmt und ggf. substituiert werden. **[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**		

Hintergrund

Patienten mit cholestatischer Lebererkrankung haben ein erhöhtes Risiko für einen Mangel fettlöslicher Vitamine. Bei PSC-Patienten wurden im frühen Krankheitsstadium bei 40%, 14% bzw. 2% der Fälle erniedrigte Spiegel für Vitamin A, D und E gemessen. In fortgeschrittenen Krankheitsstadien stiegen diese Raten auf 82% für Vitamin A, 57% für Vitamin D und 43% für Vitamin E an[561, 705].

Die Substitution mit fettlöslichen Vitaminen ist bei nachgewiesenem Mangel notwendig (*Tabelle 13*). Anstelle von 25-Hydroxy-Vitamin D kann die Substitution mit 1,25-Dihydroxy-Vitamin D erfolgen. Da der

individuelle Bedarf eines Patienten sehr unterschiedlich ist, sind 3 bis 6-monatige Verlaufskontrollen des Vitaminstatus – Vitamin A und E, Parathormon und 25-OH-Cholecalciferol für Vitamin D sowie INR/Quick ggf mit Vitamin-K abhängigen Gerinnungsfaktoren - sinnvoll. Meist ist eine orale Substitution in hohen Dosen ausreichend und eine intravenöse oder intramuskuläre Gabe vermeidbar[706].

Tabelle 13: Mangel und Substitution von fettlöslichen Vitaminen bei der PSC [Di Giorgio 2019, Send 2020] [561, 707]

Vitamin	Symptome	Dosierung Kinder		Dosierung Erwachsene		Kommentar
		Aufsättigung	Erhaltung	Aufsättigung	Erhaltung	
A	Nachtblindheit, Xeropthalmie	5.000 - 10.000 (IU/d)	1.500 - 5.000 (IU/d)	5.000 - 100.000 (IU/d)	1.500 - 5.000 (IU/d)	Spiegel kontrollieren, um Überdosierung zu Vermeiden
E	Neuropathie, Ataxie, neuromusk. Erkrankung, hämolyt. Anämie	100 - 200 mg/d	15 - 25 mg/d	200 - 2000 mg/d	15 mg/d	
K	Gerinnungsstörung, Osteopenie	2 - 5 mg/di.v. für 3 Tage	2 - 5 mg/d oral	2,5 - 10 mg/d oral oder i.v.	5 - 10 mg/d oder pro Woche oral	INR-Messungen
D	Osteomalazie, Osteoporose, Tetanie	400 - 8.000 IU/d	400 - 2.000 IU/d	Serum 25OH Vit D < 12 ng/ml		
				50.000 IU/Woche für 8 Wochen	800 IU/d	
				Serum 25OH Vit D 12 - 20 ng/ml		
				800 - 1.000 IU/d	800 IU/d	
				Serum 25OH Vit D 20 - 30 ng/ml		
				600 - 800 IU/d	600 - 800IU/d	

4.6 Diagnostik der IAC

Empfehlung 4.42 **geprüft 2026**

Die Diagnostik der IAC soll anhand der HISORt-Kriterien erfolgen.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Löhr et al. 2022[708], Chazouilleres et al. 2022[535]

Empfehlung 4.43 **geprüft 2026**

In der Differenzialdiagnose soll die Abgrenzung der IAC zu pankreatobiliären Malignomen und zu primär oder sekundär sklerosierenden Cholangitiden beachtet werden.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Löhr et al. 2022[708], Chazouilleres et al. 2022[535]

Empfehlung 4.44 **geprüft 2026**

Bei IAC sollte eine autoimmune Pankreatitis Typ1 abgeklärt werden, die bei vielen Betroffenen vorliegt.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Löhr et al. 2022[708], Chazouilleres et al. 2022[535]

Empfehlung 4.45 **geprüft 2026**

Als Risikofaktoren für eine IAC sollten männliches Geschlecht (> 80%), Lebensalter > 50 Jahre und Exposition gegenüber Toxinen bedacht werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Löhr et al. 2022[708], Chazouilleres et al. 2022[535]

Empfehlung 4.46 **geprüft 2026**

Die Initialdiagnostik einer IAC sollte sonographisch sowie durch die Bestimmung des Serum IgG4 erfolgen.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Löhr et al. 2022[708], Chazouilleres et al. 2022[535]

Empfehlung 4.47 **geprüft 2026**

Bei V.a. IAC sollte eine MRT/MRCP des Oberbauchs erfolgen zur Beurteilung der Leber, Gallenwege und Gallenblase und des Pankreas.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Löhr et al. 2022[708], Chazouilleres et al. 2022[535]

Empfehlung 4.48 **geprüft 2026**

Zeigen die Biopsien die typischen histologischen Veränderungen (> 10 IgG4-positive Plasmazellen/high power field (HPF), storiforme Fibrose, obliterative, lumenverlegende Phlebitis) kann die Diagnose einer IAC gestellt werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]

Literatur: Löhr et al. 2022[708], Chazouilleres et al. 2022[535]

Empfehlung 4.49 **geprüft 2026**

Zeigen die Biopsien nicht die IAC-typischen Veränderungen, sollte, wenn vorhanden, eine andere Raumforderung biopsiert werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Löhr et al. 2022, Chazouilleres et al. 2022[535]

Empfehlung 4.50 **geprüft 2026**

Sind die Befunde weiterhin suggestiv auf das Vorliegen einer IAC, kann eine probatorische Steroidtherapie über 4 Wochen erfolgen.

[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]

Literatur: Löhr et al. 2022[708], Chazouilleres et al. 2022[535]

Empfehlung 4.51 **geprüft 2026**

Kommt es innerhalb von 4 Wochen unter Steroidtherapie zu keiner Verbesserung, sollten ein Malignom oder weitere Differenzialdiagnosen ausgeschlossen werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Löhr et al. 2022[708], Chazouilleres et al. 2022[535]

Hintergrund

Die überwiegende Mehrzahl der Individuen mit IgG4-assoziierter Cholangitis (IAC; englisch: IgG4-related cholangitis, IRC[709]) ist männlich (in 80 - 85% der Fälle) und über 50 Jahre alt. Die meisten IAC-Patienten hatten beruflich meist über Jahre Kontakt mit Industriegasen und -dämpfen, Lösungsmitteln, Ölprodukten und Farbstoffen („blue-collar work“)[710, 711]. Die Betroffenen berichten auch über allergische oder atopische Beschwerden. Klinische Leitsymptome sind Ikterus und Gewichtsverlust, möglicherweise verbunden mit abdominellen Beschwerden und Juckreiz[712]. Steatorrhoe und/oder Diabetes deuten auf eine Mitbeteiligung des Pankreas im Sinne einer Autoimmunpankreatitis Typ 1 hin, für die in über 90% der Betroffenen Hinweise bei sorgfältiger Untersuchung bestehen können. Weitere Organmanifestationen der IgG4-assoziierten Erkrankung müssen erwogen und abgefragt werden (z.B.

Schwellung im Bereich der Speichel- oder Tränendrüsen, urogenitale Beschwerden, etc.)[708, 709, 712]. Die sorgfältige Berufsanamnese kann unterstützende Hinweise geben[710, 711].

Laborchemisch besteht meist ein Cholestaseprofil (erhöhte AP, gGT und/oder Bilirubin) mit milder Transaminasenerhöhung. Der IgG4-Serumspiegel ist bei 70 - 75% der Patienten erhöht (> 140 mg/dl), erlaubt jedoch nur bei einer Erhöhung über das 4-fache der oberen Normgrenze (>4x ULN) die Diagnose einer IAC, da die relevantesten Differentialdiagnosen PSC, CCA und Pankreaskarzinom in 10 - 15% der Fälle ebenfalls mit einem moderat erhöhten IgG4-Serumpiegel einhergehen können (<4x ULN)[713].

Klinisch ist die IAC schwierig von einer malignen bzw. primär oder sekundär sklerosierenden Erkrankung im Bereich der Gallenwege oder des Pankreas unterscheidbar[713].

Ungefähr jeder dritte Patient mit einer IAC wird vor Diagnosestellung aufgrund eines Malignomverdachtes einer retrospektiv nicht notwendigen viszeralchirurgischen Operation (Hemihepatektomie, Duodenopankreatektomie nach Kausch-Whipple) unterzogen[714-716]. Die sogenannten HISORt Kriterien gelten heute als diagnostischer Standard[708, 709, 712, 714]. Die HISORt Kriterien (*Abbildung 5*[713]) beinhalten: Histologie (H); Bildgebung, engl. imaging (I); Serologie (IgG4-Serumspiegel) (S); weitere Organmanifestationen der IgG4-assoziierten Erkrankung (O) und Therapieansprechen, engl. response to treatment (Rt).

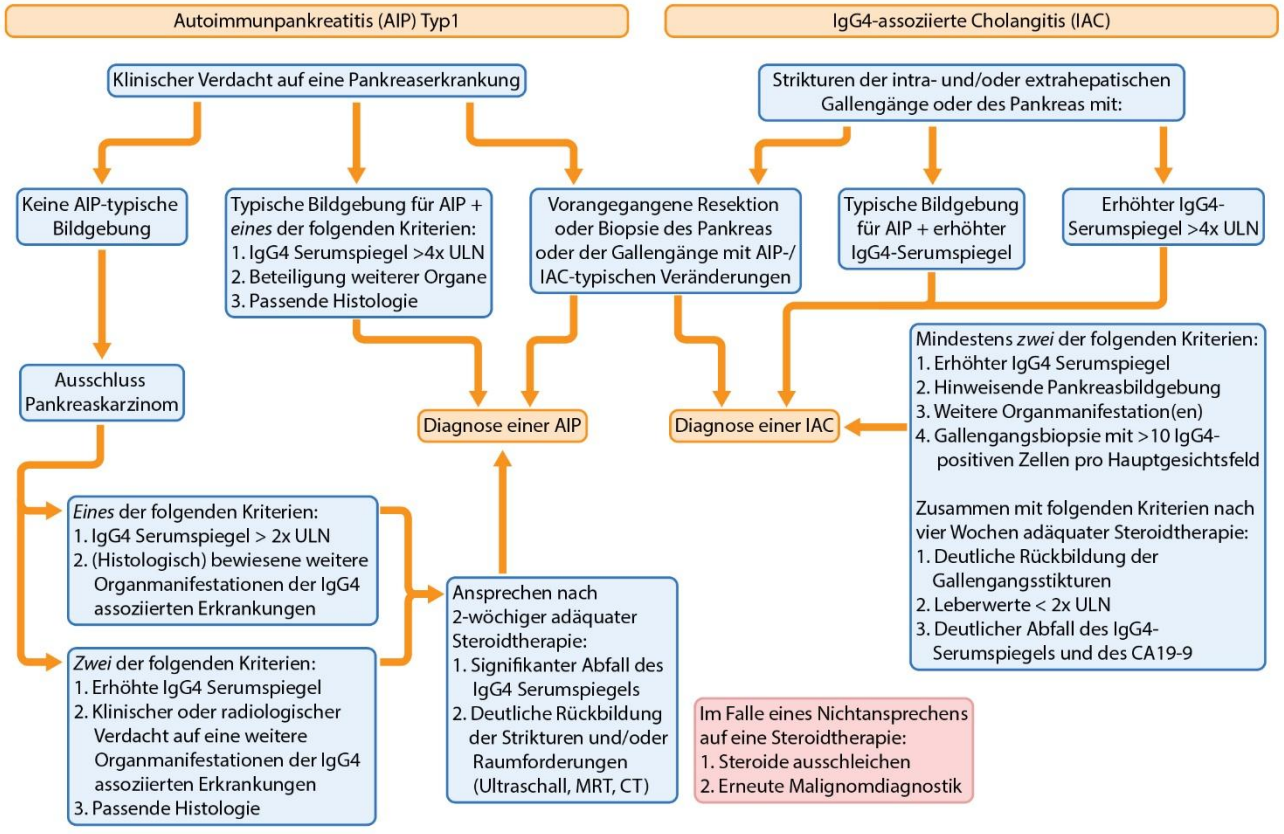


Illustration: www.hegasy.de
AIP, Autoimmunpankreatitis Typ 1; CT, Computertomographie; FNA, Feinnadelaspiration; IAC, IgG4-assoziierte Cholangitis; MRCP, Magnetresonanzcholangiopankreatikographie; ULN, Upper limit of the normal

Abbildung 5: Diagnosekriterien für die IgG4-assoziierte Cholangitis in Überlappung zur Autoimmunpankreatitis Typ 1[713]

4.7 Therapie der IAC

Empfehlung 4.52 **geprüft 2026**

Alle symptomatischen Patienten mit einer IAC sollen bei Fehlen von Kontraindikationen zur Induktionstherapie mit Predniso(lo)n behandelt werden.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Löhr et al. 2022[708], Chazouilleres et al. 2022[535]

Empfehlung 4.53 **geprüft 2026**

Bei Patienten, die nicht auf eine Steroidtherapie ansprechen und bei denen die Diagnose einer IAC als gesichert gilt, kann eine Reduktion der Steroidtherapie über 3 - 6 Monate und gleichzeitige Eindosierung von steroidsparenden Immunsuppressiva wie Azathioprin oder MMF versucht werden. Sollte es zu keinem Ansprechen kommen, kann eine Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erwogen werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens]

Literatur: Löhr et al. 2022[708], Chazouilleres et al. 2022[535], Stone et al. 2025[717]

Hintergrund

Die IAC spricht in der Mehrzahl der Fälle ausgezeichnet auf eine immunsuppressive Therapie an. Bis zu 97% der Patienten zeigen nach einer dreimonatigen Induktionstherapie mit Prednisolon eine partielle und etwa zwei Drittel eine vollständige Remission der Erkrankung mit Normalisierung der Leberwerte, vollständige Rückbildung aller Strikturen und Pseudotumoren und Normalisierung des IgG4-Serumspiegels[713]. Zumeist wird initial eine Prednisolondosis von 30 - 40mg pro Tag über 4 Wochen mit anschließend schrittweiser Dosisreduktion über 3 - 6 Monate (5mg alle 2 Wochen) angewendet[708, 709]. Für Patienten mit Risikokonstellation für Steroidnebenwirkungen (z.B. Osteoporose, Diabetes mellitus, etc.) sollte eine Niedrigdosis-Induktion mit 10 - 20 mg pro Tag erwogen werden.

Trotz des sehr guten Ansprechens der meisten Patienten auf die Initialtherapie zeigen 30 - 50% ein Rezidiv der IAC, häufig innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der Prednisolontherapie. Aus diesem Grund wird eine niedrigdosierte Langzeitbehandlung mit Prednisolon (2,5 - 5 mg pro Tag) und/oder Azathioprin (1 - 2 mg/kg KG/d) empfohlen, die zumindest für die AIP über einen Zeitraum von 3 Jahren eine Verminderung des Wiederaufflammens der IgG4-Erkrankung zeigte[708].

Bei Nichtansprechen auf die Therapie muss die Diagnose einer IAC hinterfragt werden. Bestätigt sich der Verdacht auf das Vorliegen einer IAC, kann ein Therapieversuch mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab unternommen werden, welcher selektiv CD20-positive B-Zellpopulationen depletiert (z.B. 1000mg i.v. Rituximab Woche 0, Woche 2 und ggf. nach 6 Monaten wiederholen)[708]. Im Hinblick auf das mögliche Nebenwirkungsprofil von Rituximab (u.a. Reaktivierung latenter Virusinfektionen wie JC-Virus oder HBV, schwere Infusionsreaktionen, Risiko für bakterielle Cholangitis) und die hohen Therapiekosten wird diese Option nach dem derzeitigen Stand der Studienlage vorrangig bei Patienten ohne suffizientes Ansprechen auf Steroide oder mit absoluten Kontraindikationen für Steroide eingesetzt[713].

Neue Daten zeigen eine geringe Rezidivrate nach Therapie mit einem anti-CD19 Antikörper (Inebilizumab)[717]. Allerdings wurde hier die intitiale Steroidtherapie rasch ausgeschlichen und eine Basis-Immunsuppression war nicht erlaubt. Eine Subgruppenanalyse, die auf der EASL 2025 vorgestellt wurde bestätigte die Wirksamkeit bei IAC[718]. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat sich im September 2025 für eine Zulassung von Inebilizumab zur Therapie der IgG4 assoziierten Erkrankung ausgesprochen.

4.8 Komplikationen IAC

Empfehlung 4.54 **geprüft 2026**

Das Vorliegen eines Malignoms sollte in der Abklärung einer IgG4-assoziierten Erkrankung differentialdiagnostisch abgeklärt werden.
[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Löhr et al. 2022[708], Chazouilleres et al. 2022[535]

Hintergrund

Die Unterscheidung einer IAC vom CCA ist insbesondere bei Bildung tumorähnlicher Raumforderungen, zumal mit lokoregionärer Lymphadenopathie, klinisch, laborchemisch und bildgebend sehr schwierig. Wie die PSC kann auch das CCA mit einem erhöhten IgG4-Serumspiegel einhergehen, welcher jedoch im Unterschied zur IAC nicht das 4-fache der oberen Normgrenze übersteigt[708]. Aufgrund der heterogenen Datenlage und Fehlens prospektiver Studien kann bei nachgewiesener IgG4-assoziierter Erkrankung ein regelmäßiges Screening auf Malignomerkrankungen derzeit nicht empfohlen werden.

5 Leitlinie – Autoimmune Lebererkrankungen während der Schwangerschaft

Viele autoimmune Lebererkrankungen betreffen Frauen im gebärfähigen Alter. Generell sollten diese Patientinnen bezüglich der Wahl des Kontrazeptivums beraten werden, ebenso auch vor Planung einer Schwangerschaft bezüglich der Medikation und Risiken im Rahmen der autoimmunen Lebererkrankung. Idealerweise erfolgt eine interdisziplinär gynäkologisch/geburtshilfliche-hepatologische Begleitung der Patientinnen an einem Zentrum mit entsprechender Erfahrung.

5.1 Schwangerschaft und AIH

Empfehlung 5.1 **geprüft 2026**

Patientinnen mit einer autoimmunen Hepatitis und bestehendem Kinderwunsch sollten präkonzeptionell hepatologisch beraten werden. Hierbei sollte insbesondere die Medikation sowie mögliche Komplikationen Gegenstand der Beratung sein. Patientinnen mit Kinderwunsch sollen eine nicht embryotoxische Medikation erhalten, ggfs. soll eine Umstellung erwogen werden.
[Empfehlungsgrad B| Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Frühgeburtlichkeit bedingt durch AIH (inklusive Therapie): niedrig ⊕⊕⊖⊖ El Jamaly et al. 2021[719], Si et al. 2022[720], Sharma et al. 2021[721], Kilani et al. 2023[722]
Frühgeburtlichkeit bedingt durch Azathioprin/immunsuppressive Therapie: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ El Jamaly et al. 2021[719], Si et al. 2022[720], Alami et al. 2018[723], Goldstein et al. 2007[724], Fischer et al. 2023[725]
Gestationsdiabetes bedingt durch AIH (inklusive Therapie): niedrig ⊕⊖⊖⊖ El Jamaly et al. 2021[719], Sharma et al. 2021[721], Kilani et al. 2023[722], Fischer et al. 2023[725]
Geburtsgewicht: niedrig ⊕⊕⊖⊖ El Jamaly et al. 2021[719], Alami et al. 2018[723], Goldstein et al. 2007[724], Matarazzo et al. 2022[726], Sharma et al. 2021[721]
Fehlgeburtenrate: niedrig ⊕⊖⊖⊖ El Jamaly et al. 2021[719], Alami et al. 2018[723], Matarazzo et al. 2022[726], Si et al. 2022[720], Fischer et al. 2023[725]
Teratogenität: niedrig ⊕⊕⊖⊖ El Jamaly et al. 2021[719], Si et al. 2022[720], Alami et al. 2018[723], Goldstein et al. 2007[724], Matarazzo et al. 2022[726], Sharma et al. 2021[721]

PICO-Frage: Einfluss von AIH und Azathioprin auf Frühgeburtlichkeit, Gestationsdiabetes, Geburtsgewicht, Fehlgeburtenrate oder Teratogenität.

Hintergrund

Patientinnen mit einer AIH und bestehendem Kinderwunsch bedürfen einer präkonzeptionellen Beratung. Ziel hierbei ist es eine biochemische Vollremission der Erkrankung vor Schwangerschaft zu erreichen und beizubehalten[725, 727, 728] und falls notwendig, die Medikation auf nicht-embryotoxische Medikamente umzustellen.
Bei bestehender AIH ist das Risiko für maternale schwangerschaftsspezifische Komplikationen (Gestationsdiabetes, (Prä-)Eklampsie, HELLP-Syndrom) erhöht[729]. Ferner ist auch das Risiko für niedriges Geburtsgewicht, Frühgeburtlichkeit[721, 730] und auch für „Neugeborene zu klein für das Reifealter“ („SGA“,

„small for gestational age“) erhöht[719, 731]. Das Risiko für Fehlgeburten scheint vom Autoantikörper-Profil abzuhängen – insbesondere Patientinnen mit nachweisbaren anti-Ro52-Antikörpern oder anti-SLA/LP Antikörpern scheinen ein erhöhtes Risiko zu haben.

Patientinnen, die eine embryotoxische Medikation erhalten, müssen präkonzeptionell auf eine nicht-embryotoxische Medikation umgestellt werden. Dies gilt vorrangig für MMF [732, 733]. Die fortgesetzte Einnahme von Prednisolon sowie Budesonid[734] ist möglich. Azathioprin gilt als sicheres Medikament in der Schwangerschaft[723, 735]. Insbesondere Patientinnen unter Zweit- und Drittlinientherapie ist bei Kinderwunsch eine reproduktionstoxikologische Beratung anzuraten.

Tabelle 14: In der Schwangerschaft grundsätzlich mögliche und kontraindizierte Therapeutika der AIH

Kann in der Schwangerschaft fortgeführt werden	Soll in der Schwangerschaft nicht fortgeführt werden
Azathioprin	Mycophenolat Mofetil*
Cyclosporin A*	Methotrexat*
Tacrolimus*	
Infliximab*	
Prednisolon unterhalb der Cushing-Dosis	
Budesonid	
*off-label Gebrauch für die AIH	

Empfehlung 5.2 **geprüft 2026**

Während der Schwangerschaft sollte eine hepatologische Mitbetreuung erfolgen, eine nicht-embryotoxische Medikation sollte während der Schwangerschaft fortgeführt werden.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Frühgeburtlichkeit bedingt durch AIH (inklusive Therapie): niedrig ⊕⊕⊖⊖ El Jamaly et al. 2021[719], Si et al. 2022[720], Sharma et al. 2021[721], Kilani et al 2023[722]

Frühgeburtlichkeit bedingt durch Azathioprin/immunsuppressive Therapie: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ El Jamaly et al. 2021[719], Si et al. 2022[720], Alami et al. 2018[723], Goldstein et al. 2007[724], Fischer et al 2023[725]

Gestationsdiabetes bedingt durch AIH (inklusive Therapie): niedrig ⊕⊕⊖⊖ El Jamaly et al. 2021[719], Sharma et al. 2021[721], , Kilani et al 2023[722], Fischer et al. 2023[725]

Geburtsgewicht: niedrig ⊕⊕⊖⊖ El Jamaly et al. 2021[719], Alami et al. 2018[723], Goldstein et al. 2007[724], Matarazzo et al. 2022[726], Sharma et al. 2021[721]

Fehlgeburtenrate: niedrig ⊕⊕⊖⊖ El Jamaly et al. 2021[719], Alami et al. 2018[723], Matarazzo et al. 2022[726], Si et al. 2022[720], Fischer et al. 2023[725]

Teratogenität: niedrig ⊕⊕⊖⊖ El Jamaly et al. 2021[719], Si et al. 2022[720], Alami et al. 2018[723], Goldstein et al. 2007[724], Matarazzo et al. 2022[726], Sharma et al. 2021[721]

PICO-Frage: Einfluss von AIH und Azathioprin auf Frühgeburtlichkeit oder Gestationsdiabetes oder Geburtsgewicht oder Fehlgeburtenrate oder Teratogenität.

Hintergrund

Neben der Planung der immunsuppressiven Therapie der AIH vor der Konzeption muss eine Überwachung der Medikation während und unmittelbar nach der Schwangerschaft in Zusammenschau mit der entzündlichen Aktivität durch einen erfahrenen Arzt gewährleistet werden. Gegebenenfalls ist eine Überweisung der Patientin an ein auf autoimmune Lebererkrankungen spezialisiertes Leberzentrum notwendig. Generell wird die nicht-embryotoxische Medikation während der Schwangerschaft, insbesondere in Trimenon 1 und 2 und zumeist auch die gesamte Schwangerschaft über fortgeführt, um einen Schub der AIH zu verhindern. Während im dritten Trimenon häufig die entzündliche Aktivität der Erkrankung abnimmt, ist dies im ersten und zweiten Trimenon eher nicht zu erwarten[736]. Regelmäßige Kontrollen der Transaminasen während der Schwangerschaft sind essentiell. Ein Schub der AIH ist während der Schwangerschaft möglich und muss therapiert werden. Hierbei kann eine kurzfristige Erhöhung bzw. Hinzunahme eines Steroidpräparates (z.B. Prednisolon, Budesonid) oder auch eine Erhöhung der Azathioprin-Dosis vorgenommen werden. Die Auswahl und Dosis der Therapie richtet sich bei einem Schub der AIH nach dem Ausmaß der Leberwerterhöhung.

Empfehlung 5.3	**geprüft 2026**
Wegen des Risikos eines konnatalen Herzblocks sollte bei AIH und Schwangerschaft auf anti-Ro52-Antikörper gescreent werden, und bei Nachweis die Anbindung an eine perinatologische Risikosprechstunde erfolgen. **[Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens]** **Literatur:** Knolle et al. 1994[737]	

Hintergrund

Ein konnataler Herzblock ist selten durch den transplazentaren Übertritt von spezifischen Autoantikörpern möglich[737]. Daher besteht die Empfehlung während der Schwangerschaft ein Screening durchzuführen und – bei Nachweis – eine Entbindung an einem Perinatalzentrum Level I zu planen.

Empfehlung 5.4	**geprüft 2026**
Bei der AIH tritt häufig ein postpartaler Schub auf. Daher sollten post partum engmaschige Kontrollen der Transaminasen erfolgen. **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]** **Literatur:** Schramm et al. 2006[738], Olsen et al. 2021[739]	

Hintergrund

Häufig kommt es nach der Entbindung zu einem Schub der AIH[738, 740]. Eine präemptive Erhöhung der Immunsuppression kann diskutiert werden, in jedem Falle sollten aber engmaschige laborchemische Kontrollen (z.B. alle 2 - 3 Wochen) erfolgen. Besonders hoch scheint das Risiko für einen postpartalen Schub bei Patientinnen mit einer AIH2 sowie bei schlechter Therapieadhärenz zu sein[739].

Empfehlung 5.5	**geprüft 2026**

Eine Therapie mit Azathioprin und Steroiden sollte während des Stillens fortgeführt werden. Der Kinderarzt sollte Kenntnis über die Medikation der Mutter haben.
[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Singh et al. 2011[741]

Hintergrund
Azathioprin und Steroide gehen nur in geringen Anteilen in die Muttermilch über und erscheinen insgesamt sicher während der Stillzeit[741-743].

5.2 Schwangerschaft und PBC

Empfehlung 5.6 **geprüft 2026**

Eine Schwangerschaft bei PBC ohne Vorliegen einer fortgeschrittenen Fibrose erscheint sicher. Die Patientinnen sollten jedoch auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko perinataler Komplikationen hingewiesen und entsprechend geburtshilflich und auch hepatologisch betreut werden.
[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: El Jamaly et al. 2022[744]

Hintergrund
Die Diagnose einer PBC steht der Erfüllung eines Kinderwunsches nicht entgegen, insbesondere sofern keine fortgeschrittene Fibrose vorliegt. Größere Fallkontrollstudien, welche Daten zu Schwangerschaften und Outcomes bei Patientinnen mit PBC berichteten, zeigten keine erhöhten fetalen Risiken für ungewollte Schwangerschaftsabbrüche, Fehlbildungen oder Geburtskomplikationen. Diese Studien sind jedoch retrospektiv erfolgt, wobei ein erheblicher Anteil der Patientinnen bei Schwangerschaft noch keine PBC hatte, sondern diese im späteren Verlauf entwickelte[384, 745, 746]. Dies limitiert auch die Aussagekraft der bisher größten Metaanalyse zur Frage nach maternalen und fetalen Komplikationen der Schwangerschaft bei PBC[744].
Die verfügbaren Fallserien unterstützen die bisher aus den o.g. Arbeiten gezogene Schlussfolgerung, dass PBC-Patientinnen erfolgreich und in der Regel sicher für Mutter und Neugeborenes eine Schwangerschaft austragen können. Eine Fallserie von 50 Schwangerschaften bei PBC-Patientinnen zeigte eine nur sehr geringe Rate an Totgeburten mit einem Fall.[747] Eine Zunahme der Aktivität der PBC mit Anstieg der Leberwerte nach Entbindung ist häufig (bis 60% der Fälle), aber zumeist mild und selbstlimitierend[747-749]. Eine regelmäßig berichtete maternale Komplikation bei PBC-Patientinnen in der Schwangerschaft ist das Auftreten von Juckreiz, welcher in bis zu 40% der Patientinnen neu auftritt, und meist nach Entbindung wieder nachlässt[747, 749].

Empfehlung 5.7 **geprüft 2026**

Die Therapie mit UDCA sollte in der gesamten Schwangerschaft in gleicher Dosis (13 - 15mg/kg KG/d) fortgesetzt werden.
[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Poupon et al. 2005[750]

Hintergrund

Oft tritt eine Schwangerschaft unter laufender UDCA-Therapie ein. Die Fortsetzung einer Therapie mit UDCA während der Schwangerschaft erscheint sicher[750]. Eine sichere Einschätzung des Risikos in der frühen Schwangerschaft ist auf Grundlage der bestehenden Daten nicht abschließend möglich, es gibt jedoch keine Hinweise auf Teratogenität im Menschen. Schwangere müssen über die fehlende Datenlage zu UDCA aufgeklärt werden. Es gibt Hinweise, dass die Fortsetzung der Therapie eine perinatale laborchemische Exazerbation der Grunderkrankung verhindern kann[749].

Cholestatischer Juckreiz bei Patientinnen mit PBC in der Schwangerschaft konnte in Fallberichten mit UDCA erfolgreich behandelt werden[745, 747, 749]. Auch Colestyramin kann während der Schwangerschaft zur Therapie des Juckreizes angewendet werden. Für Bezafibrat liegen keine Daten zum Gebrauch in der Schwangerschaft vor. Da jedoch im Tierexperiment Embryotoxizität beobachtet wurde, muss zum jetzigen Zeitpunkt von der Anwendung von Bezafibrat während der Schwangerschaft abgeraten werden. Rifampicin und Sertralin wurden ebenfalls in der Schwangerschaft erfolgreich eingesetzt[749].

Empfehlung 5.8 **geprüft 2026**

Die Therapie mit UDCA bei Patientinnen mit PBC sollte in der Stillzeit fortgesetzt werden.
[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: de Vries et al. 2019[751]

Hintergrund

UDCA geht nur in geringen Anteilen in die Muttermilch über[752]. Negative Effekte auf die körperliche und geistige Entwicklung von gestillten Kindern unter mütterlicher UDCA-Therapie wurden nicht berichtet und die Anwendung von UDCA in der Stillzeit wird als sicher gewertet[751].

5.3 Schwangerschaft und PSC

Empfehlung 5.9 **geprüft 2026**

Eine Schwangerschaft erscheint bei Patientinnen mit PSC ohne fortgeschrittene Leberfibrose, portale Hypertension oder Komplikationen sicher und es soll nicht grundsätzlich davon abgeraten werden. Die Patientinnen sollten auf die möglicherweise erhöhte Rate an frühzeitiger Entbindung und Kaiserschnittgeburten hingewiesen werden.
[Expertenkonsens, starke Empfehlung|Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Wellge et al. 2011[753]

Hintergrund

Auch wenn die Rate frühzeitiger Entbindungen und Kaiserschnittgeburten möglicherweise leicht erhöht ist, hat die PSC keinen negativen Einfluss auf das Neugeborene. Mehrere retrospektive Kohortenstudien aus den letzten Jahren untersuchten den Verlauf von Schwangerschaften bei PSC[748, 753-755]. Eine deutsche Studie mit 229 PSC-Patientinnen und 569 gesunden Kontrollen kam zu dem Ergebnis, dass die Fertilität bei Patientinnen mit PSC nicht reduziert war[753]. Es wurden zwei Frühgeburten berichtet und vier Frühaborte für den Zeitraum der ersten 12 Wochen. Eine schwedische Studie untersuchte 229 Schwangerschaften bei Patientinnen mit PSC und fand eine erhöhte Rate an Frühgeburtlichkeit und Kaiserschnittgeburten[755]. Keine Auffälligkeiten fanden die Autoren in Bezug auf Fehlbildungen und Geburtskomplikationen. Auch wenn es sich um retrospektive Fallserien handelt, zeigte keine der Studien ein erhöhtes Risiko für maternale oder neonatale Komplikationen bei PSC.
Sowohl während der Schwangerschaft als auch nach Entbindung kann es zu einer biochemisch detektierbaren Zunahme der Aktivität der PSC kommen. Beispielsweise zeigte sich dies in einer deutschen Studie bei 20% der Patientinnen während der Schwangerschaft und bei 32% der Patientinnen post partum[753]. Neu auftretender Pruritus ist eines der häufigsten Symptome während der Schwangerschaft bei PSC und führte bei manchen Patientinnen zur Notwendigkeit einer früheren Geburtseinleitung[756].

Empfehlung 5.10 **geprüft 2026**

Patientinnen mit einer PSC sollten bei einer bakteriellen Cholangitis während der Schwangerschaft primär antibiotisch behandelt werden.
[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Daten zum Auftreten einer bakteriellen Cholangitis bei schwangeren PSC-Patientinnen sind kaum vorhanden. In einer polnischen Fallserie wurden zwei Episoden von Cholangitis bei zwei Schwangerschaften berichtet[754]. Die antibiotische Therapie ist unabhängig von der Schwangerschaft Mittel der Wahl für die bakterielle Cholangitis und richtet sich nach der lokalen Resistenzlage. Während der Schwangerschaft sind insbesondere Penicilline und Cephalosporine geeignet, da hier auseichend Daten zur Sicherheit vorliegen[757]. Auch Metronidazol ist bei kritischer Indikationsstellung während der gesamten Schwangerschaft möglich[758]. Die Patientinnen müssen aber zumindest über das in einigen Studien beobachtete Risiko von Spontanaborten[759] sowie eine potenziell teratogene Wirkung in Kombinationstherapie in tierexperimentellen Studien[760] aufgeklärt werden. Gyrasehemmer sind bei Schwangerschaft nur zurückhaltend einzusetzen und werden als Antibiotika der 2. Wahl angesehen, ihr Einsatz ist aber möglich, falls es das Keimspektrum erforderlich macht[757]. Tierexperimentelle Studien zeigten hier eine erhöhte Rate an intrauterinen Knochen- und Knorpelfehlbildungen, welche allerdings in Metaanalysen basierend auf humanen Studien nicht zu beobachten waren[761].

Empfehlung 5.11 **geprüft 2026**

Die Therapie mit UDCA kann bei PSC in der Schwangerschaft in gleicher Dosis fortgesetzt werden.
[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]

Literatur: Wellge et al. 2011[753]

Hintergrund

Bei Patientinnen mit PSC tritt eine Schwangerschaft oft unter durchgeführter UDCA-Therapie ein. Die Durchführung bzw. Fortsetzung einer Therapie mit UDCA während der Schwangerschaft erscheint sicher, da sie nicht mit einem schlechteren Outcome assoziiert wurde[748, 753, 754].

Empfehlung 5.12 **geprüft 2026**

Eine MRT/MRCP kann bei entsprechender Indikationsstellung auch während der Schwangerschaft durchgeführt werden. Dabei sollte auf Gadolinium-haltige Kontrastmittel verzichtet werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung offen|Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Oto et al. 2009[762]

Hintergrund

Sollte eine abdominelle Bildgebung indiziert sein, so ist bei PSC und Schwangerschaft primär ein abdomineller Ultraschall durchzuführen[763]. Auch eine MRT/MRCP ist in der Schwangerschaft möglich. In einer kleinen Fallserie wurde gezeigt, dass bei unklarer, sonographisch detektierter Gallengangserweiterung eine weiterführende MRCP diagnostisch hilfreich und für Patientinnen ungefährlich war[762]. Insbesondere bei Patientinnen mit Pruritus und steigenden Cholestaseparametern ist eine MRCP geeignet, um eine progrediente Gallengangsstenose als Ursache der Symptome zu detektieren. Zu beachten ist allerdings, dass auf Gadolinium-haltige Kontrastmittel verzichtet werden sollte, da Gadolinium plazentagängig ist und sich im Urogenitaltrakt des Fötus anreichern kann. Dies war zum Teil assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Totgeburten[764].

Empfehlung 5.13 **geprüft 2026**

Eine ERCP sollte während der Frühschwangerschaft (bis 13. SSW) nur bei vitaler Indikation erfolgen. Nach der 13. SSW kann bei entsprechender Indikation eine ERC unter Beachtung üblicher Schutzmaßnahmen für das Ungeborene erfolgen.

[Expertenkonsens, Empfehlung|Empfehlung offen, starker Konsens]

Literatur: Committee ASoP et al. 2012[765], Dumonceau et al. 2012[766]

Hintergrund

Es sind nur wenige Einzelfallberichte publiziert zur ERCP bei PSC-Patientinnen in der Schwangerschaft. In einer polnischen Fallserie war bei einer Patientin bei Cholangitis eine ERCP erforderlich und konnte komplikationslos erfolgen[754].

Unabhängig von der PSC scheint eine ERCP in der Schwangerschaft grundsätzlich ausreichend sicher zu sein. Die Indikation muss aber dennoch streng gestellt werden. In einer Metaanalyse von 27 Studien mit insgesamt 1307 Patientinnen lag die Komplikationsrate insgesamt bei 15%[767] und war somit leicht erhöht. Zudem zeigte sich in einigen der eingeschlossenen Studien ein erhöhtes Risiko für Frühgeburt-

lichkeit und ein niedrigeres Geburtsgewicht. Andere Studien fanden keinen Unterschied in der Gesamtkomplikationsrate zwischen Schwangeren und Kontrollen mit ERCP, allerdings eine erhöhte Rate an post-ERCP Pankreatitis bei Schwangeren[768, 769]. Langzeitdaten zu möglichen Folgeschäden beim Kind nach ERCP während der Schwangerschaft sind limitiert auf retrospektive Fallserien. In einer kürzlich veröffentlichen Beobachtungsstudie waren keine Auffälligkeiten bezüglich Entwicklung, schulischer Leistung oder maligner Erkrankungen beschrieben[770].

Sollte eine ERCP indiziert sein, so empfiehlt es sich bis zum Abschluss des 1. Trimesters zu warten[765, 766]. Eine ERC sollte dann immer in Zentren mit entsprechender Erfahrung und Expertise erfolgen. Hinsichtlich des Komplikationsrisikos muss auch differenziert werden, welche diagnostischen und/oder therapeutischen Maßnahmen bei der ERCP geplant sind. Eine ERCP zur Gallegewinnung, um eine gezielte antibiotische Therapie bei bakterieller Cholangitis zu ermöglich, hat wahrscheinlich eine sehr geringe Komplikationsrate und kann bei entsprechender klinischer Konstellation erwogen werden.

5.4 Leberzirrhose und Schwangerschaft bei autoimmunen Lebererkrankungen

Empfehlung 5.14 **geprüft 2026**

Der Eintritt einer Schwangerschaft bei Vorliegen einer Leberzirrhose stellt grundsätzlich ein erhöhtes maternales und fetales Risiko dar und sollte engmaschig und multidisziplinär (Gastroenterologie / Hepatologie, Gynäkologie und Pädiatrie) betreut und überwacht werden.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Maternale Komplikationen (Varizenblutung): sehr niedrig ⨁⊖⊖⊖ van der Slink et al. 2022[771]

PICO-Frage: Einfluss von Zirrhose und Sectio auf maternale und fetale Komplikationen

Empfehlung 5.15 **geprüft 2026**

Bei Schwangerschaftswunsch und bei Verdacht auf fortgeschrittener Fibrose/Zirrhose sollte ein Varizenscreening wenn möglich vor Eintritt der Schwangerschaft erfolgen.

[Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens]

Literatur: Gerbes et al. 2019[772]

Empfehlung 5.16 **geprüft 2026**

Sofern das Varizenscreening mehr als 1 Jahr vor Eintritt der Schwangerschaft zurückliegt, sollte das endoskopische Screening im frühen zweiten Trimester erfolgen.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Empfehlung 5.17 **geprüft 2026**

Propofol, Midazolam, Pethidin oder Fentanyl können für die Sedierung bzw. als Analgetika während der endoskopischen Untersuchung verwendet werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]

Literatur: Wehrmann et al. 2023[773]

Hintergrund

Die Schwangerschaft im Zusammenhang mit einer begleitend bestehenden Leberzirrhose ist ein insgesamt seltenes Ereignis[774] [774]. Grundsätzlich ist die Genese der Zirrhose für das Management der Komplikationen nicht entscheidend. Das Risiko für fetale und maternale Komplikationen in der Schwangerschaft steigt mit dem Stadium der Leberzirrhose (insbesondere ab einem MELD-Score ≥ 10 Punkte) und dem Vorliegen einer klinisch signifikanten portalen Hypertension bzw. dekompensierten Leberzirrhose[774]. In einer größeren populationsbasierten Studie aus den USA trat bei 15% der Schwangeren mit einer Leberzirrhose eine hepatische Dekompensation auf, wobei 11% Aszites und 5% eine Varizenblutung entwickelten. Die dadurch bedingte maternale und fetale Mortalität stieg deutlich an auf jeweils 6% und 12%[774].

Nach neueren Untersuchungen liegt die maternale und fetale Mortalität im Zusammenhang mit einer Leberzirrhose im Vergleich zur Normalbevölkerung bei jeweils 1,8% (versus 0%) und 5,2% (versus 2,1%), so dass die Leberzirrhose per se und auch das Vorliegen einer portalen Hypertension als erhöhtes Risiko, nicht aber als absolute Kontraindikationen für eine Schwangerschaft angesehen werden[774, 775]. In einer größeren Kohortenstudie aus Kanada konnte gezeigt werden, dass die Schwangerschaft bei Vorliegen einer kompensierten Leberzirrhose keine erhöhte Mortalität aufweist und auch kein erhöhtes Risiko für eine Dekompensation der Lebererkrankung oder die Notwendigkeit einer Lebertransplantation darstellt[776].

Als maternale und fetale Komplikationen im Zusammenhang mit einer (dekompensierten) Leberzirrhose sind die häufigere Entbindung via Kaiserschnitt, vorzeitige Plazentalösung, uterovaginale Blutungen, Gestationsdiabetes, Frühgeburtlichkeit und intrauterine Wachstumsretardierung beschrieben[774]. Zudem zeigen sich bei Schwangeren mit einer Zirrhose im Vergleich zu Schwangeren ohne Zirrhose häufiger eine arterielle Hypertonie (11% vs. 9%) und eine Schwangerschaftscholestase (5% vs. 0,5%), wobei auch die Säuglingssterblichkeit (0,7% vs. 0,3%) anstieg[777].

Die gefürchtetste Komplikation stellt die akute Ösophagus- bzw. Fundusvarizenblutung dar, die mit einer maternalen Mortalitätsrate von 18 - 20% einhergeht[774, 778]. Mit einer effektiven Varizenblutungsprophylaxe vor und während einer Schwangerschaft konnte im Verlauf der letzten Jahrzehnte das Blutungsrisiko von max. 33% auf max. 8,5% reduziert werden[779]. Das Risiko einer Varizenblutung ist im 2. Trimester und während der Entbindung am höchsten. Die Verwendung der zur ÖGD üblicherweise eingesetzten Anästhetika und Sedativa (Propofol, Midazolam, Pethidin oder Fentanyl) ist in der Schwangerschaft grundsätzlich sicher, wobei die FDA im Jahr 2017 eine Warnung vor einer möglichen fetalen Hirnschädigung im Zusammenhang mit einer Untersuchungsdauer > 3 Stunden oder wiederholter Exposition gegenüber Anästhetika oder Sedativa während des 3. Trimesters veröffentlichte[775, 780].

Eine primäre Blutungsprophylaxe ist, unter Berücksichtigung der jeweiligen Fachinformationen, mit nicht-selektiven Betablockern (vorzugsweise Propranolol, da für Carvedilol wenig Erfahrung in der Schwangerschaft besteht) oder Varizenligaturen möglich und wird analog zu den etablierten Behandlungsalgorithmen wie bei Nicht-Schwangeren durchgeführt. Auch das Management einer akuten Ösophagus- oder Magenvarizenblutung erfolgt nach den gleichen etablierten Behandlungsalgorithmen wie

bei Nicht-Schwangeren. Da Terlipressin zu Uteruskontraktionen führen und den uterinen Blutfluss reduzieren kann, werden Octreotid oder Somatostatin in der Schwangerschaft bevorzugt, da diese diesbezüglich unbedenklich erscheinen.

6 Leitlinie – Lebertransplantation

Erläuterungen

Im Rahmen der Konsensuskonferenz entschied sich die Leitliniengruppe durch eine einzelne Abstimmung (Konsensusstärke: starker Konsens) mehrere bereits existierende Empfehlungen, die für diese Leitlinie relevant sind, aus der *S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ (AWMF-Registernummer: 021 – 029)* publiziert im Dezember 2023 inklusive der Empfehlungsstärke und des Empfehlungsgrades, zu übernehmen. Die Hintergrundtexte wurden überarbeitet und modifiziert. Diese übernommenen Empfehlungen sind im Folgenden durch den Hinweis „Übernahme aus der S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ gekennzeichnet. Hinzukommend wurden im Rahmen dieser Leitlinie neue Empfehlungen formuliert und durch die Leitliniengruppe dieser Leitlinie konsentiert, für zwei Empfehlungen eine systematische Literaturrecherche zugrunde gelegt und entsprechende Kommentartexte neu erstellt.

Übernahme S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ 2023

Die Indikationsstellung zur Lebertransplantation bei adulten Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen soll entsprechend der Empfehlung der *S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ (AWMF-Registernummer: 021 - 029, Empfehlung 1.2.1 und 1.3.6)* erfolgen, als da wären:

S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“, Empfehlung 1.2.1

Patienten mit einer Leberzirrhose, die generell für eine Lebertransplantation in Frage kommen, sollen spätestens in einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden, wenn entweder der MELD-Score ≥ 15 ist oder unabhängig vom MELD-Score, Komplikationen der Zirrhose auftreten (siehe 1.2.2 (MELD < 15)).

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“, Empfehlung 1.3.6

Patienten mit einer PSC sollten an einem Zentrum mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit PSC mitbetreut werden. Spätestens bei Vorliegen von dominanten Strikturen*, rezidivierenden Cholangitiden, zunehmender Sarkopenie oder Nachweis dysplastischer Veränderungen sollte eine Vorstellung an einem Transplantationszentrum erfolgen.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Rezidivierende Cholangitiden, zunehmende Sarkopenie und der Nachweis dysplastischer Veränderungen im Gallengangsepithel sollten eine aktive Listung zur Folge haben.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ (AWMF-Registernummer: 021 - 029)[781]

*Inhaltlich bezeichnet der nicht mehr aktuelle Terminus „dominante Stenose“ die hochgradige und klinisch relevante Stenose mit Auftreten von Cholangitiden oder Ikterus

Empfehlung 6.1 **geprüft 2026**

Die Indikationsstellung zur Lebertransplantation bei Patienten mit einer Leberzirrhose auf dem Boden einer autoimmunen Lebererkrankung soll prinzipiell entsprechend der gleichen Kriterien wie bei Patienten mit Zirrhose anderer Genese erfolgen.
[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

PBC- und AIH-Patienten im Stadium der Leberzirrhose, die kein ausreichendes laborchemisches Ansprechen auf die Standardtherapie zeigen, sollten frühzeitig zumindest einmalig einem Transplantationszentrum vorgestellt werden. Eine umgehende Kontaktaufnahme mit einem Transplantationszentrum soll bei Patienten mit einer akut-schweren AIH durchgeführt werden.
[Expertenkonsens, Empfehlung | starke Empfehlung, starker Konsens]

Für Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre) gelten bei der Indikationsstellung zur Lebertransplantation zusätzliche Kriterien (*Empfehlung 6.7*)
[Expertenkonsens, starker Konsens]

Literatur: S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ (AWMF-Registernummer: 021 - 029)[781], Kohli et al. 2018[782]

Hintergrund

Ähnlich zu anderen Lebererkrankungen können auch die autoimmunen Lebererkrankungen schlussendlich zum terminalen Leberversagen führen und eine Lebertransplantation notwendig machen. Die PSC nimmt hierbei insofern eine Sonderstellung ein, da bei dieser Erkrankung noch vor Eintreten einer dekompensierten Leberzirrhose aufgrund von Stenosen im Gallengangsystem das Letalitätsrisiko steigt, ohne dass sich dies im MELD-Score widerspiegelt. Dieser Umstand ist in der aktuellen Form der Vergabe der Organe durch Eurotransplant in dem Sinne berücksichtigt, dass für die PSC Sonder-MELD-Punkte (Standard exceptional MELD-Punkte, SE) beantragt werden können. Diese Sonder-MELD-Punkte steigen mit der Zeit und erlauben den Patienten, Wartezeitpunkte zu sammeln. Die SE-Kriterien sowie prognostische Scores für PSC, die erlauben, das Letalitätsrisiko abzuschätzen, sind in der S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ (AWMF-Registernummer: 021 - 029) ausführlich behandelt. Hierbei gilt es zu beachten, dass die SE-Kriterien für die PSC ab dem 12. September 2023 geändert wurden und nicht mehr den Kriterien entsprechen, die der S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ zu Grunde lagen. Die Empfehlung, dass spätestens bei Vorliegen von dominanten Strikturen, rezidivierenden Cholangitiden, zunehmender Sarkopenie oder Nachweis dysplastischer Veränderungen eine aktive Listung erfolgen sollte, wurde aus der S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ (AWMF-Registernummer: 021 - 029) wörtlich übernommen. Somit wurde der Terminus „dominante Striktur“ beibehalten, obgleich dieser nicht mehr zeitgemäß ist. Inhaltlich bezeichnet dies die hochgradige und klinisch relevante Stenose mit Auftreten von Cholangitiden oder Ikterus. Die Aspekte der rezidivierenden Cholangitiden und der Sarkopenie hatten sich auch in den SE-Kriterien für die PSC zur Zeit der Erstellung der S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ wiedergefunden, in den neuen Kriterien vom 12. September 2023 wird aber nur der Aspekt der

endoskopisch nicht zugänglichen hochgradigen Gallengangsstrikturen mit dauerhafter Cholestase, gemessen an einem Gesamtbilirubinwert ≥6mg/dl über 6 Monaten, gewürdigt. Medizinisch haben die Kriterien der rezidivierenden Cholangitiden und der Sarkopenie aber weiterhin ihre Relevanz in Bezug auf eine erhöhte Mortalität der PSC-Patienten und somit hat die Empfehlung zur aktiven Listung dieser Patienten, auch unabhängig von den SE-Kriterien, weiterhin ihre Berechtigung.

Diese für Erwachsene mit PSC generierten und validierten Prognose-Kriterien haben sich für Kinder und Jugendliche als ungeeignet erwiesen und können daher in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden. Bei Kindern und Jugendlichen mit PSC kann die Indikation zu einer Lebertransplantation dagegen anhand einer fortgeschrittenen hepatobiliären Erkrankung, z.B. abgeleitet auf der Grundlage des SCOPE-Index, erfolgen[654].

Darüber hinaus gibt es eine Reihe weiterer Besonderheiten bezüglich der Transplantation von Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen. Hierzu zählt z.B. auch der Umstand, dass autoimmune Lebererkrankungen systemische Erkrankungen sind, sodass sich diese nach einer etwaigen Transplantation auch in der Transplantatleber wieder manifestieren können. Dieser Verlauf ist vor allem für Kinder, Jugendlichen und junge Erwachsene relevant, da diese Patientengruppe aufgrund ihres jungen Lebensalters bei einer etwaigen Transplantation eine vergleichsweise sehr lange Lebenszeit mit dem Transplantat erwartet.

Chronischer Pruritus ist ein häufiges Symptom hepatobiliärer Erkrankungen und insbesondere von Patienten mit PBC und PSC. Die Therapie ist typischerweise medikamentös, eine zufriedenstellende konservative Therapie gelingt aber nicht immer. Einige Patienten leiden stark unter dieser Symptomatik, sodass eine Lebertransplantation nach Ausschöpfung aller konservativen Maßnahmen erwogen werden kann.

6.1 Lebertransplantation bei autoimmunen Lebererkrankungen

Übernahme S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ 2023

Bei adulten Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen sind nach Lebertransplantation spezielle Punkte zu beachten, wie auch in der *S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ (AWMF-Registernummer: 021 - 029, Empfehlungen 9.2 und 6.7 und 9.6)* aufgeführt, als da wären:

S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“, Empfehlung 9.2

Die Diagnosestellung bei Verdacht auf eine rekurrierende autoimmune Lebererkrankung sollte jeweils mittels der gleichen diagnostischen Algorithmen und Kriterien wie bei Erstdiagnose der Erkrankung vor Lebertransplantation erfolgen.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Für die Diagnosestellung sollten Risikofaktoren, die mit einer Rekurrenz der jeweiligen autoimmunen Lebererkrankung verbunden sind, mitberücksichtigt werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Protokollbiopsien zur Erkennung einer frühen Rekurrenz einer autoimmunen Hepatitis können durchgeführt werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]

S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“, Empfehlung 6.7

Bei Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen sollte die immunsuppressive Therapie entsprechend den empfohlenen Therapieregime der anderen Erkrankungen erfolgen.

[Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens]

S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“, Empfehlung 9.6

Bei Vorliegen einer fortgeschrittenen Transplantatdysfunktion oder einer erneuten Zirrhose, die durch ein Rezidiv einer autoimmunen Lebererkrankung verursacht wurde, soll die Indikation zur Retransplantation geprüft werden.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ (AWMF-Registernummer: 021 – 029)[781]

Empfehlung 6.2 **geprüft 2026**

Bei Kindern und Jugendlichen sollten zusätzlich Kriterien zur Diagnosestellung eines Rezidivs der autoimmunen Grunderkrankung beachtet werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Liberal et al. 2016[783]

Hintergrund

Grundsätzlich weisen autoimmune Lebererkrankungen gute 1- und 5-Jahres-Überlebensraten mit 90% und 70-85% nach Lebertransplantation auf. Während sich bei der PBC und PSC die Überlebensraten im 10 Jahresverlauf nicht wesentlich von denen anderer Erkrankungen unterschieden, weist die AIH die ungünstigste Prognose der autoimmunen Lebererkrankungen auf, was wesentlich durch ein erhöhtes Risiko für Infektionen im Verlauf nach Lebertransplantation bedingt ist[784].

Bei allen autoimmunen Lebererkrankungen kann es zu einer Rekurrenz der Grunderkrankung im Transplantat kommen. Die Angaben zur Häufigkeit einer Rekurrenz variieren stark in Abhängigkeit von Nachsorge-Zeiträumen, uneinheitlich verwendeter Kriterien zur Diagnosestellung und Durchführung von Protokollbiopsien im Vergleich zu klinisch indizierten Leberbiopsien. Über einen Zeitraum von 2 bis 10 Jahren nach Lebertransplantation liegen die Rekurrenzraten der autoimmunen Hepatitis (rAIH) und die der primär biliären Cholangitis (rPBC) bei bis zu circa 30-40% und die der rezidivierenden PSC (rPSC) bei bis zu circa 60% [785-792]. Es gibt bisher keine ausreichende Datenlage zur Rekurrenzrate der ASC.

In neueren Studien konnte gezeigt werden, dass für die rAIH und rPBC das Transplantat- und Patientenüberleben signifikant reduziert ist, so dass eine frühzeitige Diagnosestellung klinische Relevanz hat[784, 787, 788]. Auch wenn die rPSC zu einem Transplantatverlust führen kann[791, 793-795], wird der Einfluss der rPSC auf das Patientenüberleben in der Literatur dagegen eher kontrovers diskutiert[789, 796, 797].

Kriterien für eine Rekurrenz der AIH sind der histologische Nachweis typischer histopathologischer Veränderungen, eine Erhöhung der Transaminasen und eine Hypergammaglobulinämie bzw. IgG-Erhöhung, der Nachweis von Auto-Antikörpern und ein Ansprechen auf Steroide bei gleichzeitigem Ausschluss anderer Ursachen einer chronischen Transplantatdysfunktion, insbesondere einer viralen Infektion und akuten oder chronischen Abstoßung nach Transplantation[798, 799]. Auto-Antikörper können nach Lebertransplantation niedrigtitrig auch ohne Rekurrenz der Grunderkrankung persistieren, bei einem Titer ≥1:160 ist allerdings eine unspezifische Hintergrundaktivität unwahrscheinlich. Da histologische Veränderungen einer Erhöhung der Leberwerte vorausgehen können, favorisieren einige Transplantationszentren die Durchführung von Protokollbiopsien.
Der Nachweis von Autoantikörpern nach Lebertransplantation bei Kindern und Jugendlichen ist häufig und unspezifisch. Daher sind für den Nachweis eines Rezidivs der autoimmunen Grundkrankheit die typischen histologischen Merkmale, wie beispielsweise bei der AIH mit lymphoplasmazellulärem Infiltrat mit Überschreiten der Grenzlamelle bei Fehlen von Merkmalen einer akuten Abstoßung wie Endothelialitis und Duktulitis notwendig[783].
Auch die Diagnose einer rPBC nach Lebertransplantation erfordert immer die Durchführung einer Leberbiopsie, da antimitochondriale Antikörper in der Regel nach Transplantation persistieren und somit kein geeigneter diagnostischer Marker für das Auftreten einer rPBC darstellen.
Die Diagnose der rPSC- und des ASC-Rezidivs wird anhand einer Kombination aus biochemischen, bildgebenden und ggf. histologischen Befunden gestellt. Ursachen für eine sekundär sklerosierende Cholangitis müssen ausgeschlossen werden, wie z.B. Ischämie-/Reperfusionsschäden, Thrombose der A. hepatica oder chronische Abstoßungen[800]. Typisch für die rPSC sind multiple, Nicht-Anastomosen-bedingte Gallengangsstrikturen oder ein charakteristischer histologischer Befund in der Leberbiopsie[790]. Der histologische Befund allein ist für die Diagnose der rPSC von untergeordneter Bedeutung, die Histologie hat hingegen für das ASC-Rezidiv einen höheren Stellenwert.

Empfehlung 6.3 **geprüft 2026**

Die Möglichkeit einer Lebendspende von einem erstgradigen Verwandten kann auch für Empfänger mit einer autoimmunen Lebererkrankung berücksichtigt werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]

Literatur: Heinemann et al. 2022[801], Gordon et al. 2016[802], Aravinthan et al. 2016[803]

Hintergrund

Die Indikationsstellung zur Leberlebendspende sowie der Ablauf der Evaluation des Spenders ist in der S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ (AWMF-Registernummer: 021 - 029) ausführlich behandelt. Grundsätzlich ist eine Leberlebendspende zu erwägen, wenn eine Organallokation über eine postmortale Spende nicht in einer der Dringlichkeit zur Lebertransplantation angemessenen Zeit zu erwarten ist.
Genetische Zusammenhänge – insbesondere HLA und non-HLA Genotyp-Konstellationen – sind als mögliche Risikofaktoren für das Auftreten von Rezidiven der autoimmunen Grunderkrankungen beschrieben worden, so dass ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer rezidivierenden Grunderkrankung bei ähnlichen HLA Konstellationen zwischen nahen Verwanden bestehen könnte[804]. In einer großen

retrospektiven Analyse des Europäischen Lebertransplantationsregisters an circa 5000 PSC-Patienten (n=4779 mit Organspende nach Hirntod, n=228 Leberlebendspende) war das Langzeitüberleben ab > 90 Tage post Lebertransplantation nach Leberlebendspende im Vergleich zu Organspende nach Hirntod sowohl bei Kindern und Jugendlichen als auch bei Erwachsenen signifikant niedriger[801]. In der Multivariatanalyse war das Letalitätsrisiko aufgrund eines PSC-Rezidivs nach Leberlebendspende bei Erwachsenen mehr als 5-fach erhöht. Im Gegensatz hierzu bestand kein Unterschied im Überleben zwischen Leberlebendspende und Organspende nach Hirntod bei Patienten mit AIH- oder PBC-Leberzirrhose. Dies ist allerdings im Widerspruch zu einer früheren Auswertung, bei der das Überleben nach Transplantation bei Patienten mit AIH nach Leberlebendspende schlechter als nach Organspende nach Hirntod war[784].

Andererseits unterschied sich in einer amerikanischen, prospektiven, multizentrischen Kohortenstudie mit 241 Leberlebendspenden und 65 Organspenden nach Hirntod das PSC-Rezidivrisiko nicht signifikant[802]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine große retrospektive monozentrische Untersuchung aus Toronto. Hier unterschied sich weder die Rezidivrate der Grunderkrankung noch Transplantat- und Patientenüberleben zwischen Leberlebendspende von erstgradig Verwandten und Leberlebendspende von nicht verwandten Spendern und Spendern nach Hirntod für AIH- (n=44), PBC- (n=69) und PSC- (n=138) Patienten[803].

Auch das potenzielle Risiko bei verwandten Spendern von Empfängern mit autoimmunen Erkrankungen selbst an einer autoimmunen Lebererkrankung im Verlauf zu erkranken, ist nicht hinlänglich untersucht und muss unbedingt mit Spender und Empfänger diskutiert werden. Erstgradig Verwandte eines PSC-Patienten haben mit einer Prävalenz von 0,7% ein 100-fach erhöhtes Risiko, ebenfalls eine PSC zu entwickeln[804].

6.2 Lebertransplantation bei PBC

Übernahme S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ 2023

Bei Patienten mit PBC sind nach Lebertransplantation spezielle Punkte zu beachten, wie in der *S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ (AWMF-Registernummer: 021 – 029, Empfehlung 9.4)* aufgeführt:

S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“, Empfehlung 9.4

Eine Prophylaxe der PBC-Rekurrenz nach Lebertransplantation sollte mit Ursodeoxycholsäure erfolgen.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Corpechot et al. 2020[788], Li et al. 2021[805], Pedersen et al. 2021[786], Chen et al. 2020[785]

Bei Vorliegen eines PBC-Rezidivs nach Lebertransplantation soll eine Therapie mit Ursodeoxycholsäure erfolgen, wenn bisher keine Prophylaxe durchgeführt wurde.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Charatcharoenwitthaya et al. 2007[806], Liermann et al. 2001[807]

Hintergrund

Die Diagnose, Prophylaxe und Therapie einer rPBC sowie die Wahl der Immunsuppression bedarf immer einer Abstimmung mit dem behandelnden Transplantationszentrum. Eine aktuelle retrospektive multizentrische Kohortenstudie mit langer Nachbeobachtungszeit konnte zeigen, dass Patienten mit rPBC ein signifikant schlechteres Transplantat- und Patientenüberleben aufweisen[788, 808]. Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs beinhalten unter anderem Alter < 50 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, Alter < 60 Jahren zum Zeitpunkt der Transplantation und das Auftreten erhöhter Leberwerte 3 und 6 Monate nach Transplantation[808].

Mehrere Studien, welche alle retrospektive Datenanalysen darstellen, fanden einen präventiven Effekt von Cyclosporin gegenüber Tacrolimus in der Anwendung im ersten Jahr nach Transplantation auf das Auftreten einer rPBC[788, 807, 809-811], wobei die vorliegenden Daten uneinheitlich sind[812-814]. Die Datenlage zum Einfluss von Azathioprin wie auch MMF auf das Risiko einer rPBC ist insgesamt unzureichend, um hieraus Empfehlungen ableiten zu können[814, 815].

Randomisierte kontrollierte Studien zum prophylaktischen Einsatz von UDCA zur Verhinderung einer rPBC existieren nicht und sind aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und des späten Auftretens eines Rezidivs mit einer geschätzten jährlichen Prävalenz zwischen 0,4 und 6,7% auch nicht zu erwarten[808]. Die Evidenz anhand von retrospektivem multizentrischen Kohortenstudien und Metaanalysen wird durch das Fehlen von Protokollbiopsien in vielen Studien eingeschränkt. Die kürzlich veröffentlichte retrospektive multizentrische Studie der globalen PBC-Studiengruppe[788] mit Einschluss von 780 transplantierten PBC-Patienten mit einer medianen Verlaufsbeobachtung von 11 Jahren zeigte einen hoch signifikanten Vorteil einer prophylaktischen UDCA-Gabe mit Start im ersten Jahr nach Lebertransplantation. Zudem zeigt sich auch hier ein eindeutiger Vorteil von einer Cyclosporin-basierten Immunsuppression. Auch die bislang größte Metaanalyse mit insgesamt 3184 lebertransplantierten Patienten aus 6 Studien zeigte in der Multivariatanalyse, dass UDCA einen präventiven Effekt hatte, während Tacrolimus das Risiko einer rPBC erhöhte[805]. Auch die gepoolte Datenanalyse von Pedersen et al. ergab einen eindeutig positiven Effekt von einer prophylaktischen UDCA-Gabe[786]. Dagegen konnte die Metaanalyse von Chen et al. keinen präventiven Effekt von UDCA zeigen[785]. Zusammenfassend überwiegt in der Nutzen-Risikoabwägung der Nutzen einer prophylaktischen Therapie mit UDCA bereits im ersten Jahr nach Lebertransplantation oder alternativ spätestens bei Anstieg der Cholestasewerte.

Ob die Therapie der rPBC mit UDCA auch einen signifikanten Vorteil im Hinblick auf die histologische Progression, das Überleben oder die Verhinderung einer Retransplantation bedeutet, konnte in bisherigen Studien nicht eindeutig gezeigt werden[806, 807]. Aber auch hier wird in Analogie zu nicht transplantierten Patienten und aufgrund des geringen Nebenwirkungsprofils eine Therapie mit UDCA zur Therapie der rPBC empfohlen, sofern diese nicht bereits prophylaktisch erfolgt. Ausreichend Erfahrung mit Zweitlinientherapien der PBC, wie beispielsweise mit Bezafibrat, Elafibranor oder Seladelpar, existieren für die rPBC bisher nicht und bleiben Einzelfallentscheidungen.

6.3 Lebertransplantation bei AIH

Übernahme S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ 2023

Bei Patienten mit AIH sind nach Lebertransplantation spezielle Punkte zu beachten, wie in der *S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ (AWMF-Registernummer: 021 - 029, Empfehlung 9.3)* aufgeführt:

S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“, Empfehlung 9.3

Bei Vorliegen eines AIH-Rezidivs nach Transplantation sollte primär eine Intensivierung der Immunsuppression durch Erhöhung der bestehenden Steroiddosis bzw. Wiederansetzen von Steroiden erfolgen.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Mit dem Ziel der steroidfreien Remission sollte die Basisimmunsuppression intensiviert oder durch die Gabe von Mycophenolat mofetil oder Azathioprin modifiziert werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ (AWMF-Registernummer: 021 - 029)[781]

Empfehlung 6.4 **geprüft 2026**

Auf dem Boden der vorliegenden Literatur kann keine Empfehlung für eine spezifische immunsuppressive Therapie zur Prophylaxe des Auftretens einer rAIH gegeben werden, insbesondere nicht für oder gegen eine dauerhafte, prophylaktische Therapie mit Steroiden und/oder Azathioprin.

[Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Steroide versus keine Steroide: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Krishnamoorth et al. 2016[816], Satapathy et al. 2017[817], Montano-Loza et al. 2022[787] , Chouik Y et al 2024[792]

MMF versus keine MMF: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Montano-Loza et al. 2022[787], Satapathy et al. 2017, Krishnamoorth et al. 2016 [816], Chouik Y et al 2024[792]

AZA versus kein AZA: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Krishnamoorth et al. 2016[816], Montano-Loza et al. 2022[787], Chouik Y et al 2024[792]

PICO-Frage: Vergleich Steroide, Mycophenolatmofetil, Azathioprin zur Rezidivprophylaxe der rAIH

Hintergrund

Risikofaktoren für eine rAIH wurden in mehreren monozentrischen, aber auch multizentrischen Studien untersucht. Hierzu gehören ein jüngeres Alter des Empfängers zum Zeitpunkt der Transplantation, hohes IgG vor Transplantation, unterschiedliches Geschlecht von Spender und Empfänger[787], Mismatch der HLA-Haplotypen DR Loci sowie das Vorhandensein einer schweren nekroinflammatorischen Aktivität im Explantat[818, 819,820]. Des Weiteren konnte kürzlich gezeigt werden, dass bei der AIH, ebenso wie bei der PBC, erhöhte Leberwerte im frühen Verlauf nach Lebertransplantation, im Speziellen eine erhöhte ALT und AST 12 Monate nach Transplantation und eine Bilirubin-Erhöhung 6 Monate nach Transplantation, mit einem erhöhten rAIH-Risiko assoziiert sind[787].

Der prophylaktische Einfluss der immunsuppressiven Therapie nach Lebertransplantation in Bezug auf eine rAIH wird weiterhin kontrovers diskutiert, wobei die meisten vorliegenden retrospektiven Studien keinen Vorteil einer fortgesetzten Therapie mit Steroiden, Azathioprin oder MMF für das Auftreten einer rAIH oder auf das Transplantat- und Patientenüberleben zeigen konnten[787, 792, 817, 821, 822]. In einer kürz-

lich veröffentlichten retrospektiven nationalweiten französischen Studie, die 344 AIH-Patienten mit mindestens einer Leberbiopsie mehr als ein Jahr post Transplantation einschloss, fand sich kein Einfluss der immunsuppressiven Erhaltungstherapie auf das Auftreten einer rAIH. Insbesondere das Absetzen der Steroiderhaltungstherapie war nicht mit einer höheren Inzidenz einer rAIH assoziiert[792]. Lediglich eine veröffentlichte Fallkohorte aus Birmingham mit 73 transplantierten AIH-Patienten[816] favorisierte eine Steroiddauertherapie. Die Patienten mit einer langfristigen niedrig dosierten Gabe von Prednisolon (5 - 10mg/d) hatten eine sehr niedrige rAIH-Rate mit nur 7% über eine mediane Verlaufsbeobachtung von 94 Monaten bzw. von 6% nach 5 Jahren und 11% nach 10 Jahren. Dies war deutlich niedriger als die Rezidivrate von 27% über 50 Monate in ihrer historischen Kohorte unter steroidfreiem Immunsuppressionsprotokoll[823]. Allerdings hatten de facto 64% letzterer Patienten auch Steroide kontinuierlich oder erneut erhalten im Vergleich zu 87% in der aktuelleren Kohorte.

Auch die Frage, welcher Calcineurininhibitor (CNI) zu bevorzugen ist und ob Azathioprin oder MMF zur Reduktion des Risikos einer rAIH der Vorzug gegeben werden sollte, ist unklar. Während eine ältere Studie eine häufigere AIH-Rekurrenz mit Tacrolimus im Vergleich zu Ciclosporin zeigte[824], haben aktuelleren Studien bezüglich der Wahl des CNI keinen Unterschied auf die Rekurrenzrate ergeben[787, 825-827 792]. Weiterhin kann nach Literaturlage weder Azathioprin noch MMF eindeutig präferiert werden. Während in der großen multizentrischen retrospektiven Analyse von Montano-Lazo et al. die Gabe von MMF mit einem 3-fach erhöhten Risiko für eine rAIH assoziiert war, konnten andere Studien dies nicht zeigen [792, 816, 817, 828].

Therapeutisch erfolgt bei rAIH zunächst die Dosiserhöhung der Kortikosteroide bzw. der Wiederbeginn der Steroidtherapie und die Optimierung der CNI-Spiegel[799, 818, 829]. Eine Alternative wäre die Kombination aus Steroiden (z.B. 30 - 40mg/d oder entsprechendes Äquivalent, mit wöchentlicher Dosisreduktion bzw. in Abhängigkeit vom Transaminasenverlauf) und Azathioprin (1 - 2mg/kg KG/d) oder MMF (2g/d)[798, 799, 830]. Bei weiterhin unzureichendem Ansprechen kann vor dem Hintergrund einer möglichen paradoxen medikamenteninduzierten Autoimmunreaktion Tacrolimus durch Ciclosporin oder vice versa ausgetauscht werden[798]. Eine Alternative wären mammalian target of Rapamycin (mTOR)-Inhibitoren [799]. Hierzu fehlen allerdings belastbare Studiendaten. Bei Vorliegen einer rAIH ist es ratsam nach erfolgreicher Steroidtherapie auch in der Remission die immunsuppressive Therapie nur sehr vorsichtig zu reduzieren und keine CNI-Monotherapie mehr anzustreben.

6.4 Lebertransplantation bei PSC

Übernahme S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ 2023

Bei Patienten mit PSC sind nach Lebertransplantation spezielle Punkte zu beachten, wie in der *S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ (AWMF-Registernummer: 021 - 029; Empfehlung 9.5)* aufgeführt:

S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“, Empfehlung 9.5

Bei Vorliegen eines PSC-Rezidivs nach Lebertransplantation kann eine Therapie mit Ursodeoxycholsäure durchgeführt werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]

Das Management dominanter biliärer Strikturen* einer rekurrenten PSC nach Lebertransplantation sollte interdisziplinär und individuell entschieden werden.
[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ (AWMF-Registernummer: 021 - 029)[781]
*Inhaltlich bezeichnet der nicht mehr aktuelle Terminus „dominante Stenose“ die hochgradige und klinisch relevante Stenose mit Auftreten von Cholangitiden oder Ikterus.

Hintergrund
In verschiedenen Studien wurden Risikofaktoren für eine rPSC untersucht[794, 796, 797, 831, 832]. Die uneinheitlichen Ergebnisse sind am ehesten auf unterschiedliche Studiendesigns und Diagnosekriterien sowie kleine Kohortengrößen zurückzuführen. Ergebnisse der Deutschen PSC-Studiengruppe zeigten, dass eine rPSC mit einem höheren INR-Wert des Empfängers zum Zeitpunkt der Transplantation, einem höheren Spenderalter und dem Vorliegen einer PSC-assoziierten Colitis als unabhängige Risikofaktoren assoziiert war[796]. Weitere Risikofaktoren, die diskutiert wurden, sind ein höherer MELD-Score zum Zeitpunkt der Lebertransplantation, männliches Geschlecht des Empfängers, jüngeres oder älteres Empfängeralter, Geschlechtsunterschiede zwischen Spender und Empfänger, Einsatz von marginalen Organen sowie das Vorliegen vom HLA-DR1*08 Haplotyp beim Empfänger oder Spender. Bei PSC-Lebertransplantierten mit aktiver Colitis konnte gezeigt werden, dass eine Kolektomie vor Transplantation oder während der Lebertransplantation das Risiko eines PSC-Rezidivs signifikant reduziert[789, 795]. Eine Kolektomie nach Lebertransplantation senkt das PSC Rezidivrisiko nicht[789, 795]. In einer britischen monozentrischen Transplantationsstudie konnte beobachtet werden, dass keiner der Lebertransplantierten ohne Colitis bzw. keiner der Patienten mit einer Kolektomie vor Lebertransplantation eine rPSC entwickelte[794]. Dennoch kann keine generelle Empfehlung für eine prophylaktische Kolektomie vor Transplantation gegeben werden[795]. Des Weiteren beeinflussen zahlreiche Faktoren nach Transplantation das Risiko einer rPSC. Dazu zählen rezidivierende CMV-Infektionen, steroidresistente oder wiederholte Abstoßungsreaktionen, sowie eine aktive Colitis. Die Einnahme von UDCA scheint keinen Einfluss auf das Risiko einer rPSC zu haben[789, 795].
Die Therapie einer rPSC ist problematisch. Eine spezifische medikamentöse Therapie liegt nicht vor. Placebokontrollierte Studien zur Effektivität von UDCA bei rPSC liegen nicht vor. Unter Berücksichtigung der fehlenden Datenlage ist UDCA aber aus theoretischen Überlegungen heraus und bei minimaler Nebenwirkungsrate einsetzbar. Außerdem konnte in einer multizentrischen Studie gezeigt werden, dass generell UDCA nach Lebertransplantation das Risiko für biliäre Komplikationen, insbesondere das Auftreten von Sludge bzw. Choledocholithiasis reduziert, allerdings nicht das Auftreten von Stenosen beeinflusst[786]. Ob mittels endoskopischer Interventionen ein Fortschreiten der rPSC beeinflusst werden kann, ist unbekannt[795].

Empfehlung 6.5 **geprüft 2026**

Bei Patienten, die aufgrund einer PSC transplantiert werden, kann bei histologisch und makroskopisch (intraoperativ) unauffälligem Befund des extrahepatischen Gallengangs eine End-zu-End Anastomose des Gallengangs angestrebt werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]

Literatur: Pandanaboyana et al. 2015[833]

Hintergrund

Nachdem die biliodigestive Anastomose (BDA, Choledocho-Jejunostomie mit Roux-Y-Schlinge) lange als Goldstandard bei der Gallengangsrekonstruktion im Rahmen einer Lebertransplantation bei PSC-Patienten galt, werden zunehmend End-zu-End Anastomosen eingesetzt[833, 834]. Geringere Inzidenzraten von extrahepatischen Gallengangsstrikturen galten lange als Vorteil der BDA-Rekonstruktion. Zudem verringert die radikale Resektion des Empfänger-Gallengangs das Risiko der Entwicklung eines extrahepatischen CCA[834, 835]. Andererseits ermöglicht eine End-zu-End Rekonstruktion eine kürzere Operationszeit und eine geringere Rate an aufsteigenden Cholangitiden[833, 836]; auch erleichtert diese Art der Gallengangsrekonstruktion zukünftige endoskopische Interventionen bei Gallengangskomplikationen nach Transplantation. In zwei Metaanalysen wurden vergleichbare Ergebnisse für das Auftreten von intra- und extrahepatischen Gallangangsstrikturen und Gallelecks mit ähnlichem Risiko einer rPSC sowie vergleichbares Transplantat- und Patientenüberleben nachgewiesen[833, 837]. Allerdings war die Datenlage heterogen und damit die Evidenz eingeschränkt. Die Häufigkeit von im Rahmen der Transplantation inzidentell gefundenen hochgradigen Gallengangsdysplasien liegt bei ca. 8% aller PSC-Patienten[835, 836].

Aufgrund der beschriebenen Vorteile der End-zu-End Rekonstruktion wird diese als einfachere und weniger radikale Alternative der BDA-Rekonstruktion bevorzugt, solange es anatomisch möglich ist und es keinen Anhalt für eine PSC-Manifestation oder für Epithel-Dysplasien des extrahepatischen Gallengangs gibt. In jedem Fall ist intraoperativ eine ausgiebige Inspektion und Palpation des Gallengangs inklusive Sondierung des Lumens notwendig, um eine relevante Stenosierung auszuschließen, sowie möglicherweise eine Schnellschnittuntersuchung der aboralen Empfänger-Gallengangresektionsfläche durchzuführen. Bei entzündlicher Verdickung der extrahepatischen Gallengänge wird von einer End-zu-End Anastomose eher abgesehen.

Übernahme S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ 2023

Bei Patienten mit PSC und CED sind nach Lebertransplantation spezielle Punkte zu beachten, wie in der *S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ (AWMF-Registernummer: 021 – 029, Empfehlung 9.5)* aufgeführt:

S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“, Empfehlung 9.5

Bei Vorliegen einer aktiven CED und Rekurrenz einer PSC, die zu einer erneuten Transplantationsindikation geführt hat, sollte eine Kolektomie wenn möglich vor oder während einer erneuten Lebertransplantation durchgeführt werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Alabraba et al. 2009[789], Fosby et al. 2012[795], Chen et al. 2020[785]

Empfehlung 6.6 **geprüft 2026**

Die Nachsorge von PSC-Patienten mit PSC-assoziierter Colitis sollte in enger Abstimmung zwischen dem Transplantationszentrum und dem betreuenden Gastroenterologen erfolgen.
[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

PSC-Lebertransplantierte mit einer Colitis haben ein erhöhtes Risiko für kolorektale Karzinome und sollen einmal pro Jahr eine Koloskopie erhalten.
[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Die Therapie der PSC-assoziierter Colitis bei Lebertransplantierten sollte sich an den S3-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa und des M. Crohn orientieren. Die Gabe von Biologika ist nicht kontraindiziert, sollte aber im Gesamtkonzept der immunsuppressiven Therapie erfolgen.
[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Singh et al. 2013[838], Jorgensen et al. 2012[839], S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ (AWMF-Registernummer: 021-004)[840], S3-Leitlinie „Colitis ulcerosa“ (AWMF-Registernummer: 021-009)[585]

Hintergrund

Lebertransplantierte PSC-Patienten mit einer PSC-assoziierten Colitis haben ein signifikant höheres Risiko für die Entstehung eines CRC im Vergleich zu Patienten, die wegen einer anderen Lebererkrankung eine Lebertransplantation erhalten hatten[838, 841]. In einer Metaanalyse betrug die Inzidenzrate für die Entstehung eines CRC bei PSC-Lebertransplantierten 5,8 pro 1000 Personenjahre[838]. Bei PSC-Lebertransplantierten mit Colitis mit einem intakten Kolon zum Zeitpunkt der Transplantation betrug die Inzidenzrate für ein CRC 13,5 pro 1000 Personenjahre[838]. Eine lange Laufzeit und der Schweregrad der Colitis stellen Risikofaktoren für die Entstehung eines CRC dar[838]. Bei PSC-Patienten sind die Kolonkarzinome gehäuft im rechten Kolon, sowohl vor als auch nach Lebertransplantation, lokalisiert[839].

6.5 Besonderheiten der Lebertransplantation bei Kindern und Jugendlichen mit autoimmunen Lebererkrankungen

Empfehlung 6.7 **geprüft 2026**

Kinder und Jugendliche mit autoimmunen Lebererkrankungen (AILD) sollen in einem pädiatrischen Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden, wenn sie unter first-line Therapie nach 12 Monaten nicht in biochemische Remission gekommen sind. Des Weiteren sollen Kinder und Jugendliche, die eine akute Präsentation mit eingeschränkter Synthese (INR ≥ 2,0 oder ein INR ≥ 1,5 und hepatische Encephalopathie) aufweisen, in einem pädiatrischen Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden. Aufgrund antizipierter Wartezeiten sollen diese frühzeitig eine Transplantationsevaluation erhalten.
[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Chai et al. 2010[842], Kohli et al. 2018[782]

Hintergrund

AILD im Kindes- oder Jugendalter (Patienten < 18 Jahre) verlaufen oft mit höherer Krankheitsaktivität und mit einer höheren Transplantationshäufigkeit im Vergleich zum Erwachsenenalter. Beispielsweise verläuft bei Kindern und Jugendlichen die AIH häufiger als akutes Leberversagen als im Erwachsenenalter und führt bei bis zur Hälfte der Fälle der Patienten zur Indikation einer Lebertransplantation[303,843]. Grundsätzlich erfolgt bei Kindern und Jugendlichen mit AILD die Indikationsstellung zu einer Lebertransplantation nach den gleichen Kriterien wie für andere Patienten dieser Altersgruppe mit anderen Lebererkrankungen. Hierzu zählen die eingeschränkte Leberfunktion, zunehmende Gedeihstörung („failure to thrive“) oder Sarkopenie, Hepatopulmonales Syndrom, Hepatorenales Syndrom, Hepatische Osteodystrophie, portalhypertensive Komplikationen und/oder stark beeinträchtige Lebensqualität[782]. Für die PSC ist die fortgeschrittene hepatobiliäre Erkrankung, z.B. abgeleitet auf der Grundlage des „Sclerosing Cholangitis Outcomes in Pediatrics (SCOPE)“-Index, für eine Lebertransplantation indizierend[654].

Für Kinder und Jugendliche mit AILD gibt es Besonderheiten bei der Wahl der immunsuppressiven Therapie nach Lebertransplantation. Bei Lebertransplantation aufgrund einer AIH wird eine intensivere Immunsuppression, zumindest in den ersten beiden Jahren nach Transplantation, gewählt und zusätzlich zur CNI-Therapie, niedrig dosiertes Prednisolon (5mg/d) in Kombination mit Azathioprin oder MMF angewendet[15]. Dieses Vorgehen wird bei Kindern und Jugendlichen auch für die ASC empfohlen[15]. Dennoch sind bei der AIH im Kindes- und Jugendalter nach Lebertransplantation späte (> 3 Monate nach Lebertransplantation) Abstoßungen häufiger als bei anderen Indikationen in dieser Altersgruppe [843, 844]. Gallenwegstrikturen und Cholangitiden sind in den ersten 6 Monaten nach Lebertransplantation bei PSC im Kindes- und Jugendalter häufiger[845].

Die Prognose für das 5-Jahres-Überleben nach Lebertransplantation bei AILD im Kindes- und Jugendalter ist gut und liegt > 70-80% [509, 790, 842, 843, 845-848,849].

Empfehlung 6.8 **geprüft 2026**

Bei Verdacht auf ein AIH- oder ASC-Rezidiv sollte zur Diagnosestellung frühzeitig eine Leberbiopsie durchgeführt werden, da labormedizinische Parameter bezüglich der Diagnose nach Lebertransplantation bei Kindern und Jugendlichen uneindeutig sind.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Um Rezidive zu vermeiden, kann die immunsuppressive Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit Lebertransplantation aufgrund einer AIH oder ASC intensiviert werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]

Literatur: Tripathi et al. 2009[830], Montano-Loza et al. 2022[787]

Hintergrund

Das Risiko einer Rekurrenz der Grunderkrankung nach Lebertransplantation beträgt im Kindes- und Jugendalter circa 10-30%[790, 818, 826, 835, 842, 845, 848, 850, 851]. Die Raten für rAIH und rPSC im Kindes- und Jugendalter sind damit vergleichbar mit den entsprechenden Raten bei adulten Patienten. Die Abgrenzung eines Rezidivs der Grunderkrankung von einer anderen Ursache einer Transplantatschädigung ist allerdings schwierig[800]. Besonders schwierig in der Abgrenzung ist die plasmazellreiche Abstoßung (sogenannte „*de novo AIH*“), die sich durch den Nachweis von Autoantikörpern äußern kann und generell selten zu sein scheint [850-853,854, 855]. Generell besteht die Empfehlung, bei Verdacht auf ein Rezidiv der Grunderkrankung oder eine Rejektion frühzeitig eine Leberbiopsie durchzuführen, wobei eine histologische Differenzierung dieser Entitäten nicht immer möglich ist[830].

Literaturverzeichnis

1. Berg PA, Klein R, Lindenborn-Fotinos J, et al. ATPase-associated antigen (M2): marker antigen for serological diagnosis of primary biliary cirrhosis. Lancet 1982;2:1423–6.
2. Nakanuma Y, Zen Y, Harada K, et al. Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: Interobserver agreement. Pathol Int 2010;60:167–74.
3. Kakuda Y, Harada K, Sawada-Kitamura S, et al. Evaluation of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis in comparison with classical systems. Hum Pathol 2013;44:1107–17.
4. Corpechot C, Wendum D. Primary biliary cirrhosis: is there still a place for histological evaluation? Clin Res Hepatol Gastroenterol 2013;37:556–8.
5. Nakanuma Y. Primary biliary cirrhosis: is there still a place for histological evaluation? Clin Res Hepatol Gastroenterol 2014;38:e1–2.
6. Bitzer M, Groß S, Albert J, et al. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms – Langversion. Version 5.1 – August 2024 – AWMF-Registernummer:032-053OL 2025;63:e159–e260.
7. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013: The GRADE Working Group, 2013.
8. Galaski J, Weiler-Normann C, Schakat M, et al. Update of the simplified criteria for autoimmune hepatitis: Evaluation of the methodology for immunoserological testing. J Hepatol 2021;74:312–320.
9. Liberal R, Grant CR, Sakkas L, et al. Diagnostic and clinical significance of anti-centromere antibodies in primary biliary cirrhosis. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2013;37:572–85.
10. Zhang WC, Zhao FR, Chen J, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of antinuclear antibodies, smooth muscle antibodies and antibodies to a soluble liver antigen/liver pancreas in autoimmune hepatitis. PLoS One 2014;9:e92267.
11. Villalta D, Girolami E, Alessio MG, et al. Autoantibody Profiling in a Cohort of Pediatric and Adult Patients With Autoimmune Hepatitis. J Clin Lab Anal 2016;30:41–6.
12. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. J Hepatol 2015;63:971–1004.
13. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. J Hepatol 2004;41:677–83.
14. Feuchtinger M, Christ S, Preuss B, et al. Detection of novel non-M2-related antimitochondrial antibodies in patients with anti-M2 negative primary biliary cirrhosis. Gut 2009;58:983–9.
15. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;66:345–360.
16. Sebode M, Weiler-Normann C, Liwinski T, et al. Autoantibodies in Autoimmune Liver Disease-Clinical and Diagnostic Relevance. Front Immunol 2018;9:609.
17. Stechemesser E, Klein R, Berg PA. Characterization and clinical relevance of liver-pancreas antibodies in autoimmune hepatitis. Hepatology 1993;18:1–9.
18. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. Arthritis Rheum 1997;40:1601–11.
19. Hilario MO, Len CA, Roja SC, et al. Frequency of antinuclear antibodies in healthy children and adolescents. Clin Pediatr (Phila) 2004;43:637–42.
20. Czaja AJ, Morshed SA, Parveen S, et al. Antibodies to single-stranded and double-stranded DNA in antinuclear antibody-positive type 1-autoimmune hepatitis. Hepatology 1997;26:567–72.
21. Czaja AJ, Nishioka M, Morshed SA, et al. Patterns of nuclear immunofluorescence and reactivities to recombinant nuclear antigens in autoimmune hepatitis. Gastroenterology 1994;107:200–7.
22. Parveen S, Morshed SA, Arima K, et al. Antibodies to Ro/La, Cenp-B, and snRNPs antigens in autoimmune hepatitis of North America versus Asia: patterns of immunofluorescence, ELISA reactivities, and HLA association. Dig Dis Sci 1998;43:1322–31.
23. Strassburg CP, Alex B, Zindy F, et al. Identification of cyclin A as a molecular target of antinuclear antibodies (ANA) in hepatic and non-hepatic autoimmune diseases. J Hepatol 1996;25:859–66.

24. Muratori P, Muratori L, Agostinelli D, et al. Smooth muscle antibodies and type 1 autoimmune hepatitis. Autoimmunity 2002;35:497–500.
25. Wiedmann KH, Melms A, Berg PA. Anti-actin antibodies of IgM and IgG class in chronic liver diseases detected by fluorometric immunoassay. Liver 1983;3:369–76.
26. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Fairfax A, et al. Classification of smooth muscle autoantibodies detected by immunofluorescence. J Clin Pathol 1976;29:403–10.
27. Toh BH. Smooth muscle autoantibodies and autoantigens. Clin Exp Immunol 1979;38:621–8.
28. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 1999;31:929–38.
29. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. Hepatology 1997;25:541–7.
30. Gueguen M, Yamamoto AM, Bernard O, et al. Anti-liver-kidney microsome antibody type 1 recognizes human cytochrome P450 db1. Biochem Biophys Res Commun 1989;159:542–7.
31. Manns MP, Johnson EF, Griffin KJ, et al. Major antigen of liver kidney microsomal autoantibodies in idiopathic autoimmune hepatitis is cytochrome P450db1. J Clin Invest 1989;83:1066–72.
32. Zanger UM, Hauri HP, Loeper J, et al. Antibodies against human cytochrome P-450db1 in autoimmune hepatitis type II. Proc Natl Acad Sci U S A 1988;85:8256–60.
33. Manns MP, Griffin KJ, Sullivan KF, et al. LKM-1 autoantibodies recognize a short linear sequence in P450IID6, a cytochrome P-450 monooxygenase. J Clin Invest 1991;88:1370–8.
34. Yamamoto AM, Cresteil D, Boniface O, et al. Identification and analysis of cytochrome P450IID6 antigenic sites recognized by anti-liver-kidney microsome type-1 antibodies (LKM1). Eur J Immunol 1993;23:1105–11.
35. Kerkar N, Ma Y, Davies ET, et al. Detection of liver kidney microsomal type 1 antibody using molecularly based immunoassays. J Clin Pathol 2002;55:906–9.
36. Bortolotti F, Vajro P, Balli F, et al. Non-organ specific autoantibodies in children with chronic hepatitis C. J Hepatol 1996;25:614–20.
37. Dalekos GN, Makri E, Loges S, et al. Increased incidence of anti-LKM autoantibodies in a consecutive cohort of hepatitis C patients from central Greece. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002;14:35–42.
38. Nishioka M, Morshed SA, Kono K, et al. Frequency and significance of antibodies to P450IID6 protein in Japanese patients with chronic hepatitis C. J Hepatol 1997;26:992–1000.
39. Duclos-Vallee JC, Hajoui O, Yamamoto AM, et al. Conformational epitopes on CYP2D6 are recognized by liver/kidney microsomal antibodies. Gastroenterology 1995;108:470–6.
40. Klein R, Zanger UM, Berg T, et al. Overlapping but distinct specificities of anti-liver-kidney microsome antibodies in autoimmune hepatitis type II and hepatitis C revealed by recombinant native CYP2D6 and novel peptide epitopes. Clin Exp Immunol 1999;118:290–7.
41. Bourdi M, Larrey D, Nataf J, et al. Anti-liver endoplasmic reticulum autoantibodies are directed against human cytochrome P-450IA2. A specific marker of dihydralazine-induced hepatitis. J Clin Invest 1990;85:1967–73.
42. Clemente MG, Obermayer-Straub P, Meloni A, et al. Cytochrome P450 1A2 is a hepatic autoantigen in autoimmune polyglandular syndrome type 1. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:1353–61.
43. Beaune P, Dansette PM, Mansuy D, et al. Human anti-endoplasmic reticulum autoantibodies appearing in a drug-induced hepatitis are directed against a human liver cytochrome P-450 that hydroxylates the drug. Proc Natl Acad Sci U S A 1987;84:551–5.
44. Crivelli O, Lavarini C, Chiaberge E, et al. Microsomal autoantibodies in chronic infection with the HBsAg associated delta (delta) agent. Clin Exp Immunol 1983;54:232–8.
45. Philipp T, Durazzo M, Trautwein C, et al. Recognition of uridine diphosphate glucuronosyl transferases by LKM-3 antibodies in chronic hepatitis D. Lancet 1994;344:578–81.
46. Strassburg CP, Obermayer-Straub P, Alex B, et al. Autoantibodies against glucuronosyltransferases differ between viral hepatitis and autoimmune hepatitis. Gastroenterology 1996;111:1576–86.
47. Csepregi A, Nemesanszky E, Luettig B, et al. LKM3 autoantibodies in hepatitis C cirrhosis: a further phenomenon of the HCV-induced autoimmunity. Am J Gastroenterol 2001;96:910–1.
48. Lapierre P, Hajoui O, Homberg JC, et al. Formiminotransferase cyclodeaminase is an organ-specific autoantigen recognized by sera of patients with autoimmune hepatitis. Gastroenterology 1999;116:643–9.

49. Muratori L, Sztul E, Muratori P, et al. Distinct epitopes on formiminotransferase cyclodeaminase induce autoimmune liver cytosol antibody type 1. Hepatology 2001;34:494–501.
50. Han S, Tredger M, Gregorio GV, et al. Anti-liver cytosolic antigen type 1 (LC1) antibodies in childhood autoimmune liver disease. Hepatology 1995;21:58–62.
51. Muratori L, Cataleta M, Muratori P, et al. Detection of anti-liver cytosol antibody type 1 (anti-LC1) by immunodiffusion, counterimmunoelectrophoresis and immunoblotting: comparison of different techniques. J Immunol Methods 1995;187:259–64.
52. Abuaf N, Johanet C, Chretien P, et al. Characterization of the liver cytosol antigen type 1 reacting with autoantibodies in chronic active hepatitis. Hepatology 1992;16:892–8.
53. Lenzi M, Manotti P, Muratori L, et al. Liver cytosolic 1 antigen-antibody system in type 2 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection. Gut 1995;36:749–54.
54. Berg PA, Stechemesser E, Strienz J. Hypergammaglobulinämische chronisch aktive Hepatitis mit Nachweis von Leber-Pankreas-spezifischen komplementbindenden Antikörpern. Verh Dtsch Ges Inn Med 1981:921–927.
55. Manns M, Gerken G, Kyriatsoulis A, et al. Characterisation of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen. Lancet 1987;1:292–4.
56. Gelpi C, Sontheimer EJ, Rodriguez-Sanchez JL. Autoantibodies against a serine tRNA-protein complex implicated in cotranslational selenocysteine insertion. Proc Natl Acad Sci U S A 1992;89:9739–43.
57. Costa M, Rodriguez-Sanchez JL, Czaja AJ, et al. Isolation and characterization of cDNA encoding the antigenic protein of the human tRNP(Ser)Sec complex recognized by autoantibodies from patients withtype-1 autoimmune hepatitis. Clin Exp Immunol 2000;121:364–74.
58. Volkmann M, Martin L, Baurle A, et al. Soluble liver antigen: isolation of a 35-kd recombinant protein (SLA-p35) specifically recognizing sera from patients with autoimmune hepatitis. Hepatology 2001;33:591–6.
59. Wies I, Brunner S, Henninger J, et al. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. Lancet 2000;355:1510–5.
60. Ballot E, Homberg JC, Johanet C. Antibodies to soluble liver antigen: an additional marker in type 1 auto-immune hepatitis. J Hepatol 2000;33:208–15.
61. Czaja AJ, Manns MP. The validity and importance of subtypes in autoimmune hepatitis: a point of view. Am J Gastroenterol 1995;90:1206–11.
62. Kanzler S, Weidemann C, Gerken G, et al. Clinical significance of autoantibodies to soluble liver antigen in autoimmune hepatitis. J Hepatol 1999;31:635–40.
63. Baeres M, Herkel J, Czaja AJ, et al. Establishment of standardised SLA/LP immunoassays: specificity for autoimmune hepatitis, worldwide occurrence, and clinical characteristics. Gut 2002;51:259–64.
64. Klein R, Eisenburg J, Weber P, et al. Significance and specificity of antibodies to neutrophils detected by western blotting for the serological diagnosis of primary sclerosing cholangitis. Hepatology 1991;14:1147–52.
65. Roozendaal C, de Jong MA, van den Berg AP, et al. Clinical significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in autoimmune liver diseases. J Hepatol 2000;32:734–41.
66. Roozendaal C, Kallenberg CG. Anti-neutrophil cytoplasm autoantibodies (ANCA) in autoimmune liver diseases. Hepatogastroenterology 1999;46:3034–40.
67. Targan SR, Landers C, Vidrich A, et al. High-titer antineutrophil cytoplasmic antibodies in type-1 autoimmune hepatitis. Gastroenterology 1995;108:1159–66.
68. Terjung B, Herzog V, Worman HJ, et al. Atypical antineutrophil cytoplasmic antibodies with perinuclear fluorescence in chronic inflammatory bowel diseases and hepatobiliary disorders colocalize with nuclear lamina proteins. Hepatology 1998;28:332–40.
69. Taubert R, Engel B, Diestelhorst J, et al. Quantification of polyreactive immunoglobulin G facilitates the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology 2022;75:13–27.
70. Vitozzi S, Djilali-Saiah I, Lapierre P, et al. Anti-soluble liver antigen/liver-pancreas (SLA/LP) antibodies in pediatric patients with autoimmune hepatitis. Autoimmunity 2002;35:485–92.
71. Czaja AJ, Donaldson PT, Lohse AW. Antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas and HLA risk factors for type 1 autoimmune hepatitis. Am J Gastroenterol 2002;97:413–9.
72. Maggiore G, Bernard O, Mosca A, et al. Long-term outcomes of patients with type 1 or 2 autoimmune hepatitis presenting in childhood. J Hepatol 2023;78:979–988.

73. Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2020;72:671–722.
74. Lohse AW, Sebode M, Bhathal PS, et al. Consensus recommendations for histological criteria of autoimmune hepatitis from the International AIH Pathology Group: Results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology: Results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology. Liver Int 2022;42:1058–1069.
75. Covelli C, Sacchi D, Sarcognato S, et al. Pathology of autoimmune hepatitis. Pathologica 2021;113:185–193.
76. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology 2008;48:169–76.
77. Khayat A, Vitola B. Prevalence and Clinical Significance of Autoantibodies in Children with Overweight and Obesity with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. J Pediatr 2021;239:155–160.
78. Hoffman A, Rahman F, Prengel S, et al. Mini-laparoscopy in the endoscopy unit: Safety and outcomes in over one thousand patients. World J Gastrointest Endosc 2011;3:6–10.
79. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, et al. Liver biopsy. Hepatology 2009;49:1017–44.
80. Dechene A, Sowa JP, Schlattjan M, et al. Mini-laparoscopy guided liver biopsy increases diagnostic accuracy in acute liver failure. Digestion 2014;90:240–7.
81. Denzer U, Helmreich-Becker I, Galle PR, et al. Liver assessment and biopsy in patients with marked coagulopathy: value of mini-laparoscopy and control of bleeding. Am J Gastroenterol 2003;98:893–900.
82. de Boer YS, van Nieuwkerk CM, Witte BI, et al. Assessment of the histopathological key features in autoimmune hepatitis. Histopathology 2015;66:351–62.
83. Gurung A, Assis DN, McCarty TR, et al. Histologic features of autoimmune hepatitis: a critical appraisal. Hum Pathol 2018;82:51–60.
84. Czaja AJ, Carpenter HA. Sensitivity, specificity, and predictability of biopsy interpretations in chronic hepatitis. Gastroenterology 1993;105:1824–32.
85. Balitzer D, Shafizadeh N, Peters MG, et al. Autoimmune hepatitis: review of histologic features included in the simplified criteria proposed by the international autoimmune hepatitis group and proposal for new histologic criteria. Mod Pathol 2017;30:773–783.
86. Ishak KG, Zimmerman HJ. Morphologic spectrum of drug-induced hepatic disease. Gastroenterol Clin North Am 1995;24:759–86.
87. Tan CK, Ho D, Wang LM, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: A minireview. World J Gastroenterol 2022;28:2654–2666.
88. Suzuki A, Brunt EM, Kleiner DE, et al. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury. Hepatology 2011;54:931–9.
89. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. Hepatology 1993;18:998–1005.
90. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. Hepatology 2008;48:1540–8.
91. Arcos-Machancoses JV, Molera Busoms C, Julio Tatis E, et al. Accuracy of the Simplified Criteria for Autoimmune Hepatitis in Children: Systematic Review and Decision Analysis. J Clin Exp Hepatol 2019;9:147–155.
92. Hu SL, Zhao FR, Hu Q, et al. Meta-analysis assessment of GP210 and SP100 for the diagnosis of primary biliary cirrhosis. PLoS One 2014;9:e101916.
93. Zhang Q, Liu Z, Wu S, et al. Meta-Analysis of Antinuclear Antibodies in the Diagnosis of Antimitochondrial Antibody-Negative Primary Biliary Cholangitis. Gastroenterology Research and Practice 2019;2019:8959103.
94. Gershwin ME, Mackay IR, Sturgess A, et al. Identification and specificity of a cDNA encoding the 70 kd mitochondrial antigen recognized in primary biliary cirrhosis. J Immunol 1987;138:3525–31.
95. Oertelt S, Rieger R, Selmi C, et al. A sensitive bead assay for antimitochondrial antibodies: Chipping away at AMA-negative primary biliary cirrhosis. Hepatology 2007;45:659–65.
96. Dellavance A, Cancado EL, Abrantes-Lemos CP, et al. Humoral autoimmune response heterogeneity in the spectrum of primary biliary cirrhosis. Hepatol Int 2013;7:775–84.
97. Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM, et al. Natural history of early primary biliary cirrhosis. Lancet 1996;348:1399–402.

98. Lindenborn-Fotinos J, Baum H, Berg PA. Mitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis: species and nonspecies specific determinants of M2 antigen. Hepatology 1985;5:763–9.
99. Fussey SP, Guest JR, James OF, et al. Identification and analysis of the major M2 autoantigens in primary biliary cirrhosis. Proc Natl Acad Sci U S A 1988;85:8654–8.
100. Cha S, Leung PS, Gershwin ME, et al. Combinatorial autoantibodies to dihydrolipoamide acetyltransferase, the major autoantigen of primary biliary cirrhosis. Proc Natl Acad Sci U S A 1993;90:2527–31.
101. Mutimer DJ, Fussey SP, Yeaman SJ, et al. Frequency of IgG and IgM autoantibodies to four specific M2 mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis. Hepatology 1989;10:403–7.
102. Walker JG, Doniach D, Roitt IM, et al. Serological Tests in Diagnosis of Primary Biliary Cirrhosis. Lancet 1965;1:827–31.
103. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al. Primary biliary cirrhosis. Hepatology 2009;50:291–308.
104. Berg PA, Klein R. Immunology of primary biliary cirrhosis. Baillieres Clin Gastroenterol 1987;1:675–706.
105. Invernizzi P, Crosignani A, Battezzati PM, et al. Comparison of the clinical features and clinical course of antimitochondrial antibody-positive and -negative primary biliary cirrhosis. Hepatology 1997;25:1090–5.
106. Courvalin JC, Lassoued K, Worman HJ, et al. Identification and characterization of autoantibodies against the nuclear envelope lamin B receptor from patients with primary biliary cirrhosis. J Exp Med 1990;172:961–7.
107. Nickowitz RE, Worman HJ. Autoantibodies from patients with primary biliary cirrhosis recognize a restricted region within the cytoplasmic tail of nuclear pore membrane glycoprotein Gp210. J Exp Med 1993;178:2237–42.
108. Szostecki C, Guldner HH, Netter HJ, et al. Isolation and characterization of cDNA encoding a human nuclear antigen predominantly recognized by autoantibodies from patients with primary biliary cirrhosis. J Immunol 1990;145:4338–47.
109. Invernizzi P, Selmi C, Ranftler C, et al. Antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. Semin Liver Dis 2005;25:298–310.
110. Wesierska-Gadek J, Penner E, Battezzati PM, et al. Correlation of initial autoantibody profile and clinical outcome in primary biliary cirrhosis. Hepatology 2006;43:1135–44.
111. Nakamura M, Kondo H, Mori T, et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. Hepatology 2007;45:118–27.
112. Yang F, Yang Y, Wang Q, et al. The risk predictive values of UK-PBC and GLOBE scoring system in Chinese patients with primary biliary cholangitis: the additional effect of anti-gp210. Aliment Pharmacol Ther 2017;45:733–743.
113. Norman GL, Yang CY, Ostendorff HP, et al. Anti-kelch-like 12 and anti-hexokinase 1: novel autoantibodies in primary biliary cirrhosis. Liver Int 2015;35:642–51.
114. Bauer A, Habior A, Gawel D. Diagnostic and Clinical Value of Specific Autoantibodies against Kelch-like 12 Peptide and Nuclear Envelope Proteins in Patients with Primary Biliary Cholangitis. Biomedicines 2022;10.
115. Mandai S, Kanda E, Arai Y, et al. Anti-centromere antibody is an independent risk factor for chronic kidney disease in patients with primary biliary cirrhosis. Clin Exp Nephrol 2013;17:405–10.
116. Scheuer P. Primary biliary cirrhosis. Proc R Soc Med 1967;60:1257–60.
117. Nakanuma Y, Ohta G. Quantitation of hepatic granulomas and epithelioid cells in primary biliary cirrhosis. Hepatology 1983;3:423–7.
118. Saxena R, Hytiroglou P, Thung SN, et al. Destruction of canals of Hering in primary biliary cirrhosis. Hum Pathol 2002;33:983–8.
119. Nakanuma Y, Harada K. Florid duct lesion in primary biliary cirrhosis shows highly proliferative activities. J Hepatol 1993;19:216–21.
120. Daniels JA, Torbenson M, Anders RA, et al. Immunostaining of plasma cells in primary biliary cirrhosis. Am J Clin Pathol 2009;131:243–9.
121. Vleggaar FP, van Buuren HR, Zondervan PE, et al. Jaundice in non-cirrhotic primary biliary cirrhosis: the premature ductopenic variant. Gut 2001;49:276–81.
122. Hercun J, Noureddin M, Noureddin N, et al. Longitudinal Assessment of Bile Duct Loss in Primary Biliary Cholangitis. Am J Gastroenterol 2022;117:2075–2078.

123. Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). Virchows Arch A Pathol Anat Histol 1978;379:103–12.
124. Warnes T, Roberts S, Smith A, et al. Liver biopsy in primary biliary cholangitis: is sinusoidal fibrosis the missing key? J Clin Pathol 2019;72:669–676.
125. Khan FM, Komarla AR, Mendoza PG, et al. Keratin 19 demonstration of canal of Hering loss in primary biliary cirrhosis: "minimal change PBC"? Hepatology 2013;57:700–7.
126. Overi D, Carpino G, Cristoferi L, et al. Role of ductular reaction and ductular-canalicular junctions in identifying severe primary biliary cholangitis. JHEP Rep 2022;4:100556.
127. Boonstra K, Culver EL, de Buy Wenniger LM, et al. Serum immunoglobulin G4 and immunoglobulin G1 for distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2014;59:1954–63.
128. Hov JR, Boberg KM, Karlsen TH. Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis. World J Gastroenterol 2008;14:3781–91.
129. Wunsch E, Norman GL, Milkiewicz M, et al. Anti-glycoprotein 2 (anti-GP2) IgA and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies to serine proteinase 3 (PR3-ANCA): antibodies to predict severe disease, poor survival and cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. Aliment Pharmacol Ther 2021;53:302–313.
130. Jendrek ST, Gotthardt D, Nitzsche T, et al. Anti-GP2 IgA autoantibodies are associated with poor survival and cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. Gut 2017;66:137–144.
131. Chapman RW, Arborgh BA, Rhodes JM, et al. Primary sclerosing cholangitis: a review of its clinical features, cholangiography, and hepatic histology. Gut 1980;21:870–7.
132. el-Shabrawi M, Wilkinson ML, Portmann B, et al. Primary sclerosing cholangitis in childhood. Gastroenterology 1987;92:1226–35.
133. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, et al. Primary sclerosing cholangitis. Lancet 2013;382:1587–99.
134. Ponsioen CY, Chapman RW, Chazouilleres O, et al. Surrogate endpoints for clinical trials in primary sclerosing cholangitis: Review and results from an International PSC Study Group consensus process. Hepatology 2016;63:1357–67.
135. de Vries EM, Verheij J, Hubscher SG, et al. Applicability and prognostic value of histologic scoring systems in primary sclerosing cholangitis. J Hepatol 2015;63:1212–9.
136. de Vries EM, de Krijger M, Färkkilä M, et al. Validation of the prognostic value of histologic scoring systems in primary sclerosing cholangitis: An international cohort study. Hepatology 2017;65:907–919.
137. Sjöblom N, Boyd S, Kautiainen H, et al. Novel histological scoring for predicting disease outcome in primary sclerosing cholangitis. Histopathology 2022;81:192–204.
138. Ludwig J. Small-duct primary sclerosing cholangitis. Semin Liver Dis 1991;11:11–7.
139. Bjornsson E, Olsson R, Bergquist A, et al. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2008;134:975–80.
140. Bjornsson E, Chari ST, Smyrk TC, et al. Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of the literature. Hepatology 2007;45:1547–54.
141. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. Arthritis Rheum 2012;64:3061–7.
142. Nakazawa T, Shimizu S, Naitoh I. IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. Semin Liver Dis 2016;36:216–28.
143. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, et al. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. J Hepatol 2017;67:1298–1323.
144. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. N Engl J Med 2001;344:732–8.
145. Alswat K, Al-Harthy N, Mazrani W, et al. The spectrum of sclerosing cholangitis and the relevance of IgG4 elevations in routine practice. Am J Gastroenterol 2012;107:56–63.
146. Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, et al. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2012;19:536–42.
147. Naitoh I, Nakazawa T. Classification and Diagnostic Criteria for IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. Gut Liver 2022;16:28–36.
148. Hart PA, Zen Y, Chari ST. Recent Advances in Autoimmune Pancreatitis. Gastroenterology 2015;149:39–51.

149. Zen Y, Fujii T, Sato Y, et al. Pathological classification of hepatic inflammatory pseudotumor with respect to IgG4-related disease. Mod Pathol 2007;20:884–94.
150. Watt FE, James OF, Jones DE. Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: a population-based cohort study. QJM 2004;97:397–406.
151. Marasini B, Gagetta M, Rossi V, et al. Rheumatic disorders and primary biliary cirrhosis: an appraisal of 170 Italian patients. Ann Rheum Dis 2001;60:1046–9.
152. Paredes Millan M, Chirinos Montes NJ, Martinez Apaza A, et al. [The most common rheumatic diseases in patients with autoimmune liver disease in the Hospital Arzobispo Loayza from 2008-2013, Lima, Peru]. Rev Gastroenterol Peru 2014;34:305–10.
153. Wang L, Zhang FC, Chen H, et al. Connective tissue diseases in primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study. World J Gastroenterol 2013;19:5131–7.
154. Callichurn K, Cvetkovic L, Therrien A, et al. Prevalence of Celiac Disease in Patients with Primary Biliary Cholangitis. J Can Assoc Gastroenterol 2021;4:44–47.
155. Agakidis C, Agakidou E, Sarafidis K, et al. Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked Syndrome Associated With a Novel Mutation of FOXP3 Gene. Front Pediatr 2019;7:20.
156. Bjorklund G, Pivin M, Hangan T, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: Clinical manifestations, pathogenetic features, and management approach. Autoimmun Rev 2022;21:103135.
157. Kleine-Eggebrecht N, Staufner C, Kathemann S, et al. Mutation in ITCH Gene Can Cause Syndromic Multisystem Autoimmune Disease With Acute Liver Failure. Pediatrics 2019;143.
158. Wolfe R, Heiman P, D'Annibale O, et al. ITCH deficiency clinical phenotype expansion and mitochondrial dysfunction. Mol Genet Metab Rep 2022;33:100932.
159. Tufano M, Della Corte C, Cirillo F, et al. Fulminant autoimmune hepatitis in a girl with 22q13 deletion syndrome: a previously unreported association. Eur J Pediatr 2009;168:225–7.
160. Bartsch O, Schneider E, Damatova N, et al. Fulminant hepatic failure requiring liver transplantation in 22q13.3 deletion syndrome. Am J Med Genet A 2010;152A:2099–102.
161. Zeng Q, Zhao L, Wang C, et al. Relationship between autoimmune liver disease and autoimmune thyroid disease: a cross-sectional study. Scand J Gastroenterol 2020;55:216–221.
162. Muratori P, Granito A, Quarneti C, et al. Autoimmune hepatitis in Italy: the Bologna experience. J Hepatol 2009;50:1210–8.
163. Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. J Clin Gastroenterol 2010;44:208–13.
164. Werner M, Prytz H, Ohlsson B, et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. Scand J Gastroenterol 2008;43:1232–40.
165. Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N, et al. Extrahepatic autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis. Clin Rev Allergy Immunol 2015;48:192–7.
166. Chen S, Li MQ, Duan WJ, et al. Concomitant extrahepatic autoimmune diseases do not compromise the long-term outcomes of primary biliary cholangitis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2022;21:577–582.
167. Liu Y, Han K, Liu C, et al. Clinical Characteristics and Prognosis of Concomitant Primary Biliary Cholangitis and Autoimmune Diseases: A Retrospective Study. Can J Gastroenterol Hepatol 2021;2021:5557814.
168. Efe C, Torgutalp M, Henriksson I, et al. Extrahepatic autoimmune diseases in primary biliary cholangitis: Prevalence and significance for clinical presentation and disease outcome. J Gastroenterol Hepatol 2021;36:936–942.
169. Floreani A, Mangini C, Reig A, et al. Thyroid Dysfunction in Primary Biliary Cholangitis: A Comparative Study at Two European Centers. Am J Gastroenterol 2017;112:114–119.
170. Muratori P, Fabbri A, Lalanne C, et al. Autoimmune liver disease and concomitant extrahepatic autoimmune disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2015;27:1175–9.
171. Karakaya F, Oztekin S, Ozturk Y, et al. Clinical significance of concomitant extrahepatic autoimmune disease in patients with autoimmune liver disease. Hepatol Forum 2021;2:3–6.
172. Saarinen S, Olerup O, Broomé U. Increased frequency of autoimmune diseases in patients with primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2000;95:3195–9.
173. Lundberg Båve A, von Seth E, Ingre M, et al. Autoimmune diseases in primary sclerosing cholangitis and their first-degree relatives. Hepatology 2024;80:527–535.
174. Perdigoto R, Carpenter HA, Czaja AJ. Frequency and significance of chronic ulcerative colitis in severe corticosteroid-treated autoimmune hepatitis. J Hepatol 1992;14:325–31.

175. de Vries AB, Janse M, Blokzijl H, et al. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. World J Gastroenterol 2015;21:1956–71.
176. Weismüller TJ, Trivedi PJ, Bergquist A, et al. Patient Age, Sex, and Inflammatory Bowel Disease Phenotype Associate With Course of Primary Sclerosing Cholangitis. Gastroenterology 2017;152:1975–1984.e8.
177. Jiang Y, Xu BH, Rodgers B, et al. Characteristics and Inpatient Outcomes of Primary Biliary Cholangitis and Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome. J Clin Transl Hepatol 2021;9:392–398.
178. Lamberts LE, Janse M, Haagsma EB, et al. Immune-mediated diseases in primary sclerosing cholangitis. Dig Liver Dis 2011;43:802–6.
179. Silveira MG, Mendes FD, Diehl NN, et al. Thyroid dysfunction in primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and non-alcoholic fatty liver disease. Liver Int 2009;29:1094–100.
180. Matsumoto T, Morizane T, Aoki Y, et al. Autoimmune hepatitis in primary Sjogren's syndrome: pathological study of the livers and labial salivary glands in 17 patients with primary Sjogren's syndrome. Pathol Int 2005;55:70–6.
181. Deng X, Li J, Hou S, et al. Prevalence and impact of Sjogren's syndrome in primary biliary cholangitis: a systematic review and meta-analysis. Ann Hepatol 2022;27:100746.
182. Berg PA, Klein R. [Autoimmune hepatitis and overlap syndrome: diagnosis]. Praxis (Bern 1994) 2002;91:1339–46.
183. Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, et al. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. Hepatology 2005;42:1194–202.
184. Corpechot C, Chretien Y, Chazouilleres O, et al. Demographic, lifestyle, medical and familial factors associated with primary biliary cirrhosis. J Hepatol 2010;53:162–9.
185. Uddenfeldt P, Danielsson A, Forssell A, et al. Features of Sjogren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. J Intern Med 1991;230:443–8.
186. Beisel C, Weiler-Normann C, Teufel A, et al. Association of autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematodes: a case series and review of the literature. World J Gastroenterol 2014;20:12662–7.
187. Sattar M, Poursadeghfard M. Concurrence of multiple sclerosis and primary biliary cholangitis: Report of 3 cases. Caspian J Intern Med 2020;11:223–226.
188. Villani R, Serviddio G, Avolio C, et al. Autoimmune liver disease and multiple sclerosis: state of the art and future perspectives. Clin Exp Med 2023;23:3321–3338.
189. Gagnerie F, Taillan B, Euller-Ziegler L, et al. Primary biliary cirrhosis, temporal arteritis (giant cell arteritis) and polymyalgia rheumatica in a single patient. Scand J Rheumatol 1988;17:231–2.
190. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. J Hepatol 2011;54:374–85.
191. Abdalian R, Dhar P, Jhaveri K, et al. Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: evaluating the role of routine magnetic resonance imaging. Hepatology 2008;47:949–57.
192. Lewin M, Vilgrain V, Ozenne V, et al. Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: a prospective magnetic resonance imaging and histological study. Hepatology 2009;50:528–37.
193. Sundaram S, S K, Mazumdar S, et al. Overlap Syndrome between Primary Biliary Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. ACG Case Rep J 2018;5:e54.
194. Yoshioka Y, Taniai M, Hashimoto E, et al. Clinical profile of primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis: Importance of corticosteroid therapy. Hepatol Res 2014;44:947–55.
195. van Buuren HR, van Hoogstraten HJE, Terkivatan T, et al. High prevalence of autoimmune hepatitis among patients with primary sclerosing cholangitis. J Hepatol 2000;33:543–8.
196. Siahaan FYD, Purnomo HD, Seno KHNH, et al. A Rare Case of 18-year-old female with Primary Sclerosing Cholangitis, Mixed Connective Tissue Disease, Short Stature. 2020 2020:4.
197. Nandeesh HP, Jeevan HR, Deepak S, et al. A case of cutaneous scleroderma with primary sclerosing cholangitis. Journal of Digestive Endoscopy 2014;05:168–170.

198. Mulinacci G, Palermo A, Cristoferi L, et al. Takayasu arteritis and primary sclerosing cholangitis: A casual association or different phenotypes of the same disease? J Transl Autoimmun 2021;4:100124.
199. Seibold F, Klein R, Jakob F. Polymyositis, alopecia universalis, and primary sclerosing cholangitis in a patient with Crohn's disease. J Clin Gastroenterol 1996;23:121–4.
200. Compston J, Cooper A, Cooper C, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Arch Osteoporos 2017;12:43.
201. Qaseem A, Hicks LA, Etxeandia-Ikobaltzeta I, et al. Pharmacologic Treatment of Primary Osteoporosis or Low Bone Mass to Prevent Fractures in Adults: A Living Clinical Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med 2023.
202. (DVO) LdDdDWOGeV. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern. AWMF-Register-Nr.: 183/001 2017.
203. Pares A, Guanabens N. Primary biliary cholangitis and bone disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2018;34-35:63–70.
204. Schmidt T, Schmidt C, Schmidt FN, et al. Disease Duration and Stage Influence Bone Microstructure in Patients With Primary Biliary Cholangitis. J Bone Miner Res 2018;33:1011–1019.
205. Angulo P, Grandison GA, Fong DG, et al. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2011;140:180–8.
206. Schmidt T, Schwinge D, Rolvien T, et al. Th17 cell frequency is associated with low bone mass in primary sclerosing cholangitis. J Hepatol 2019;70:941–953.
207. Schmidt T, Schmidt C, Strahl A, et al. A System to Determine Risk of Osteoporosis in Patients With Autoimmune Hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18:226–233 e3.
208. Bozzini AB, Neder L, Silva CA, et al. Decreased health-related quality of life in children and adolescents with autoimmune hepatitis. J Pediatr (Rio J) 2019;95:87–93.
209. Amevor AA, Yodoshi T, Trout AT, et al. Sarcopenia is highly prevalent in children with autoimmune liver diseases and is linked to visceral fat and parent-perceived general health. Liver Int 2022;42:394–401.
210. Campbell MS, Lichtenstein GR, Rhim AD, et al. Severity of liver disease does not predict osteopenia or low bone mineral density in primary sclerosing cholangitis. Liver Int 2005;25:311–6.
211. Qaseem A, Hicks LA, Etxeandia-Ikobaltzeta I, et al. Pharmacologic Treatment of Primary Osteoporosis or Low Bone Mass to Prevent Fractures in Adults: A Living Clinical Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med 2023;176:224–238.
212. Zein CO, Jorgensen RA, Clarke B, et al. Alendronate improves bone mineral density in primary biliary cirrhosis: a randomized placebo-controlled trial. Hepatology 2005;42:762–71.
213. Guanabens N, Monegal A, Cerda D, et al. Randomized trial comparing monthly ibandronate and weekly alendronate for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. Hepatology 2013;58:2070–8.
214. Guanabens N, Pares A, Ros I, et al. Alendronate is more effective than etidronate for increasing bone mass in osteopenic patients with primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol 2003;98:2268–74.
215. Qaseem A, Forciea MA, McLean RM, et al. Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. Ann Intern Med 2017;166:818–839.
216. Pfeil A, Lehmann G, Lange U. [Update DVO guidelines 2017 on "Prophylaxis, diagnostics and treatment of osteoporosis in postmenopausal women and men" : What is new, what remains for rheumatologists?]. Z Rheumatol 2018;77:759–763.
217. Debray D, Pariente D, Urvoas E, et al. Sclerosing cholangitis in children. J Pediatr 1994;124:49–56.
218. Mieli-Vergani G, Vergani D. Sclerosing cholangitis in the paediatric patient. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2001;15:681–90.
219. Ricciuto A, Hansen BE, Ngo B, et al. Primary Sclerosing Cholangitis in Children With Inflammatory Bowel Diseases Is Associated With Milder Clinical Activity But More Frequent Subclinical Inflammation and Growth Impairment. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18:1509–1517 e7.
220. Gulati R, Radhakrishnan KR, Hupertz V, et al. Health-related quality of life in children with autoimmune liver disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013;57:444–50.

221. Wu S, Yang Z, Zhou J, et al. Systematic review: diagnostic accuracy of non-invasive tests for staging liver fibrosis in autoimmune hepatitis. Hepatol Int 2019;13:91–101.
222. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. Hepatology 2012;56:198–208.
223. Cristoferi L, Calvaruso V, Overi D, et al. Accuracy of Transient Elastography in Assessing Fibrosis at Diagnosis in Naive Patients With Primary Biliary Cholangitis: A Dual Cut-Off Approach. Hepatology 2021;74:1496–1508.
224. Ehlken H, Wroblewski R, Corpechot C, et al. Validation of Transient Elastography and Comparison with Spleen Length Measurement for Staging of Fibrosis and Clinical Prognosis in Primary Sclerosing Cholangitis. PLoS One 2016;11:e0164224.
225. Mahmud N, Doshi SD, Forde KA, et al. Transient elastography reliably estimates liver fibrosis in autoimmune hepatitis. Clin Exp Hepatol 2019;5:244–249.
226. Osman KT, Maselli DB, Idilman IS, et al. Liver Stiffness Measured by Either Magnetic Resonance or Transient Elastography Is Associated With Liver Fibrosis and Is an Independent Predictor of Outcomes Among Patients With Primary Biliary Cholangitis. J Clin Gastroenterol 2021;55:449–457.
227. Zachou K, Lygoura V, Arvaniti P, et al. FibroMeter scores for the assessment of liver fibrosis in patients with autoimmune liver diseases. Ann Hepatol 2021;22:100285.
228. Peta V, Sandler Y, Deckmyn O, et al. Diagnostic performance of FibroTest-ActiTest, transient elastography, and the fibrosis-4 index in patients with autoimmune hepatitis using histological reference. World J Hepatol 2025;17:104534.
229. Chen H, Shen Y, Wu SD, et al. Diagnostic role of transient elastography in patients with autoimmune liver diseases: A systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol 2023;29:5503–5525.
230. European Association for Study of L, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del H. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol 2015;63:237–64.
231. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, Clinical Practice Guideline P, Chair, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. J Hepatol 2021;75:659–689.
232. Wu HM, Sheng L, Wang Q, et al. Performance of transient elastography in assessing liver fibrosis in patients with autoimmune hepatitis-primary biliary cholangitis overlap syndrome. World J Gastroenterol 2018;24:737–743.
233. Ehlken H, Lohse AW, Schramm C. Transient elastography in primary sclerosing cholangitis-the value as a prognostic factor and limitations. Gastroenterology 2014;147:542–3.
234. Shen Y, Chen H, Wu SD, et al. Accuracy of transient elastography in assessing fibrosis at diagnosis in individuals with autoimmune liver disease. J Hepatol 2023;78:e33–e34.
235. Corpechot C, Carrat F, Gaouar F, et al. Liver stiffness measurement by vibration-controlled transient elastography improves outcome prediction in primary biliary cholangitis. J Hepatol 2022;77:1545–1553.
236. Lam L, Soret PA, Lemoinne S, et al. Dynamics of Liver Stiffness Measurement and Clinical Course of Primary Biliary Cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2024;22:2432–2441.e2.
237. Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. Hepatology 2006;43:1118–24.
238. Krawczyk M, Ligocka J, Ligocki M, et al. Does transient elastography correlate with liver fibrosis in patients with PSC? Laennec score-based analysis of explanted livers. Scand J Gastroenterol 2017;52:1407–1412.
239. Corpechot C, Gaouar F, El Naggar A, et al. Baseline values and changes in liver stiffness measured by transient elastography are associated with severity of fibrosis and outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2014;146:970–9; quiz e15–6.
240. Cazzagon N, Lemoinne S, El Mouhadi S, et al. The Complementary Value of Magnetic Resonance Imaging and Vibration-Controlled Transient Elastography for Risk Stratification in Primary Sclerosing Cholangitis. Am J Gastroenterol 2019;114:1878–1885.
241. Hartl J, Ehlken H, Sebode M, et al. Usefulness of biochemical remission and transient elastography in monitoring disease course in autoimmune hepatitis. J Hepatol 2018;68:754–763.
242. Hartl J, Denzer U, Ehlken H, et al. Transient elastography in autoimmune hepatitis: Timing determines the impact of inflammation and fibrosis. J Hepatol 2016;65:769–775.

243. Xu Q, Sheng L, Bao H, et al. Evaluation of transient elastography in assessing liver fibrosis in patients with autoimmune hepatitis. J Gastroenterol Hepatol 2017;32:639–644.
244. Banc-Husu AM, Bass LM. Transient Elastography in Pediatric Liver Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2021;73:141–144.
245. Cetiner M, Schiepek F, Finkelberg I, et al. Validation of attenuation imaging coefficient, shear wave elastography, and dispersion as emerging tools for non-invasive evaluation of liver tissue in children. Front Pediatr 2023;11:1020690.
246. Gronbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. J Hepatol 2014;60:612–7.
247. Lv T, Li M, Zeng N, et al. Systematic review and meta-analysis on the incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in Asian, European, and American population. J Gastroenterol Hepatol 2019;34:1676–1684.
248. Sebode M, Kloppenburg A, Aigner A, et al. Population-based study of autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis in Germany: rising prevalences based on ICD codes, yet deficits in medical treatment. Z Gastroenterol 2020;58:431–438.
249. Oettinger R, Brunnberg A, Gerner P, et al. Clinical features and biochemical data of Caucasian children at diagnosis of autoimmune hepatitis. J Autoimmun 2005;24:79–84.
250. Granito A, Muratori L, Pappas G, et al. Clinical features of type 1 autoimmune hepatitis in elderly Italian patients. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:1273–7.
251. Stravitz RT, Lefkowitch JH, Fontana RJ, et al. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. Hepatology 2011;53:517–26.
252. van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI, et al. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands. Scand J Gastroenterol 2014;49:1245–54.
253. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, et al. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. Hepatology 2005;42:53–62.
254. Ngu JH, Gearry RB, Frampton CM, et al. Predictors of poor outcome in patients w ith autoimmune hepatitis: a population-based study. Hepatology 2013;57:2399–406.
255. Engel B, Laschtowitz A, Janik MK, et al. Genetic aspects of adult and pediatric autoimmune hepatitis: A concise review. Eur J Med Genet 2021;64:104214.
256. Gronbaek L, Vilstrup H, Pedersen L, et al. Family occurrence of autoimmune hepatitis: A Danish nationwide registry-based cohort study. J Hepatol 2018;69:873–877.
257. Kirk AP, Jain S, Pocock S, et al. Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. Gut 1980;21:78–83.
258. Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. Lancet 1973;1:735–7.
259. Soloway RD, Summerskill WH, Baggenstoss AH, et al. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. Gastroenterology 1972;63:820–33.
260. Summerskill WH, Korman MG, Ammon HV, et al. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. Gut 1975;16:876–83.
261. Pape S, Snijders R, Gevers TJG, et al. Systematic review of response criteria and endpoints in autoimmune hepatitis by the International Autoimmune Hepatitis Group. J Hepatol 2022;76:841–849.
262. Slooter CD, van den Brand FF, Lleo A, et al. Lack of complete biochemical response in autoimmune hepatitis leads to adverse outcome: First report of the IAIHG retrospective registry. Hepatology 2024;79:538–550.
263. Lüth S, Herkel J, Kanzler S, et al. Serologic markers compared with liver biopsy for monitoring disease activity in autoimmune hepatitis. J Clin Gastroenterol 2008;42:926–30.
264. Plagiannakos CG, Hirschfield GM, Lytvyak E, et al. Treatment response and clinical event-free survival in autoimmune hepatitis: A Canadian multicentre cohort study. J Hepatol 2024;81:227–237.
265. Biewenga M, Verhelst X, Baven-Pronk M, et al. Aminotransferases During Treatment Predict Long-Term Survival in Patients With Autoimmune Hepatitis Type 1: A Landmark Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2022;20:1776–1783 e4.

266. Plagiannakos CG, Hirschfield GM, Lytvyak E, et al. Treatment response and clinical event-free survival in autoimmune hepatitis: A Canadian multicentre cohort study. Journal of Hepatology 2024;81:227–237.
267. Laschtowitz A, Zachou K, Lygoura V, et al. Histological activity despite normal ALT and IgG serum levels in patients with autoimmune hepatitis and cirrhosis. JHEP Rep 2021;3:100321.
268. Dufour JF, Zimmermann M, Reichen J. Severe autoimmune hepatitis in patients with previous spontaneous recovery of a flare. J Hepatol 2002;37:748–52.
269. Pape S, Gevers TJG, Vrolijk JM, et al. Rapid Response to Treatment of Autoimmune Hepatitis Associated With Remission at 6 and 12 Months. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18:1609–1617 e4.
270. Grossar L, Raevens S, Van Steenkiste C, et al. External validation of the IAIHG autoimmune hepatitis response criteria in a multicentric real-world cohort. JHEP Rep 2024;6:101149.
271. Lohse AW, Sebode M, Jorgensen MH, et al. Second-line and third-line therapy for autoimmune hepatitis: A position statement from the European Reference Network on Hepatological Diseases and the International Autoimmune Hepatitis Group. J Hepatol 2020;73:1496–1506.
272. Kirstein MM, Metzler F, Geiger E, et al. Prediction of short- and long-term outcome in patients with autoimmune hepatitis. Hepatology 2015;62:1524–35.
273. Al-Chalabi T, Portmann BC, Bernal W, et al. Autoimmune hepatitis overlap syndromes: an evaluation of treatment response, long-term outcome and survival. Aliment Pharmacol Ther 2008;28:209–20.
274. Al-Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, et al. Effects of serum aspartate aminotransferase levels in patients with autoimmune hepatitis influence disease course and outcome. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:1389–95; quiz 1287.
275. Al-Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, et al. Impact of gender on the long-term outcome and survival of patients with autoimmune hepatitis. J Hepatol 2008;48:140–7.
276. Narkewicz MR, Horslen S, Belle SH, et al. Prevalence and Significance of Autoantibodies in Children With Acute Liver Failure. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;64:210–217.
277. Junge N, Tiedau M, Verboom M, et al. Human leucocyte antigens and pediatric autoimmune liver disease: diagnosis and prognosis. Eur J Pediatr 2016;175:527–37.
278. van Gerven NM, de Boer YS, Zwiers A, et al. HLA-DRB1*03:01 and HLA-DRB1*04:01 modify the presentation and outcome in autoimmune hepatitis type-1. Genes Immun 2015;16:247–52.
279. Lamers MM, van Oijen MG, Pronk M, et al. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. J Hepatol 2010;53:191–8.
280. Lu FB, Hu ED, Xu LM, et al. Comparative efficacy and tolerability of treatments for adult autoimmune hepatitis: A systematic review and network meta-analysis. Exp Ther Med 2018;15:4838–4850.
281. Gordon V, Adhikary R, Appleby V, et al. Treatment and Outcome of Autoimmune Hepatitis (AIH): Audit of 28 UK centres. Liver Int 2022.
282. Pape S, Gevers TJG, Belias M, et al. Predniso(lo)ne Dosage and Chance of Remission in Patients With Autoimmune Hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:2068–2075 e2.
283. Zhang C, Wu SS, Dong XQ, et al. The efficacy and safety of different doses of glucocorticoid for autoimmune hepatitis: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2019;98:e18313.
284. Aggarwal A, Swaroop S, Biswas S, et al. Efficacy, Safety and Long-Term Clinical Outcomes of Low-Dose Versus High-Dose Prednisolone Induction in Autoimmune Hepatitis: A Propensity Score-Matched Analysis. Dig Dis Sci 2025;70:3135–3144.
285. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. Gastroenterology 2010;139:1198–206.
286. Woynarowski M, Nemeth A, Baruch Y, et al. Budesonide versus prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents. J Pediatr 2013;163:1347–53 e1.
287. Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. Q J Med 1971;40:159–85.
288. Schregel I, Papp M, Sipeki N, et al. Unmet needs in autoimmune hepatitis: Results of the prospective multicentre European Reference Network Registry (R-LIVER). Liver Int 2024;44:2687–2699.

289. Snijders R, Stoelinga AEC, Gevers TJG, et al. An open-label randomised-controlled trial of azathioprine vs. mycophenolate mofetil for the induction of remission in treatment-naive autoimmune hepatitis. J Hepatol 2024;80:576–585.
290. Diaz-Gonzalez A, Hernandez-Guerra M, Perez-Medrano I, et al. Budesonide as first-line treatment in patients with autoimmune hepatitis seems inferior to standard predniso(lo)ne administration. Hepatology 2023.
291. Peiseler M, Liebscher T, Sebode M, et al. Efficacy and Limitations of Budesonide as a Second-Line Treatment for Patients With Autoimmune Hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16:260–267 e1.
292. Geier A, Gartung C, Dietrich CG, et al. Side effects of budesonide in liver cirrhosis due to chronic autoimmune hepatitis: influence of hepatic metabolism versus portosystemic shunts on a patient complicated with HCC. World J Gastroenterol 2003;9:2681–5.
293. Efe C, Ozaslan E, Kav T, et al. Liver fibrosis may reduce the efficacy of budesonide in the treatment of autoimmune hepatitis and overlap syndrome. Autoimmun Rev 2012;11:330–4.
294. Hempfling W, Grunhage F, Dilger K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in early- and late-stage primary biliary cirrhosis. Hepatology 2003;38:196–202.
295. Snijders R, Stoelinga AEC, Gevers TJG, et al. Assessing the efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus azathioprine in patients with autoimmune hepatitis (CAMARO trial): study protocol for a randomised controlled trial. Trials 2022;23:1012.
296. Stoelinga AEC, Tushuizen ME, van den Hout WB, et al. Tacrolimus versus mycophenolate for AutoImmune hepatitis patients with incompLete response On first-line therapy (TAILOR study): a study protocol for a phase III, open-label, multicentre, randomised controlled trial. Trials 2024;25:61.
297. De Martin E, Coilly A, Chazouilleres O, et al. Early liver transplantation for corticosteroid non-responders with acute severe autoimmune hepatitis: The SURFASA score. J Hepatol 2021;74:1325–1334.
298. Czaja AJ, Beaver SJ, Wood JR, et al. Frequency and significance of serum alpha-fetoprotein elevation in severe hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis. Gastroenterology 1987;93:687–92.
299. Tellez L, Sanchez Rodriguez E, Rodriguez de Santiago E, et al. Early predictors of corticosteroid response in acute severe autoimmune hepatitis: a nationwide multicenter study. Aliment Pharmacol Ther 2022;56:131–143.
300. Durazzo M, Lupi G, Scandella M, et al. Autoimmune hepatitis treatment in the elderly: A systematic review. World J Gastroenterol 2019;25:2809–2818.
301. Vajro P, Fischler B, Burra P, et al. The Health Care Transition of Youth With Liver Disease Into the Adult Health System: Position Paper From ESPGHAN and EASL. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;66:976–990.
302. Vittorio J, Kosmach-Park B, King LY, et al. Health Care Transition for Adolescents and Young Adults With Pediatric-Onset Liver Disease and Transplantation: A Position Paper by the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2023;76:84–101.
303. Di Giorgio A, Bravi M, Bonanomi E, et al. Fulminant hepatic failure of autoimmune aetiology in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015;60:159–64.
304. Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, et al. Prognosis of acute severe autoimmune hepatitis (AS-AIH): the role of corticosteroids in modifying outcome. J Hepatol 2014;61:876–82.
305. Rahim MN, Miquel R, Heneghan MA. Approach to the patient with acute severe autoimmune hepatitis. JHEP Rep 2020;2:100149.
306. Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, et al. Early predictors of corticosteroid treatment failure in icteric presentations of autoimmune hepatitis. Hepatology 2011;53:926–34.
307. Biewenga M, Inderson A, Tushuizen ME, et al. Early Predictors of Short-Term Prognosis in Acute and Acute Severe Autoimmune Hepatitis. Liver Transpl 2020;26:1573–1581.
308. Noguchi F, Chu PS, Yoshida A, et al. Early Dynamics of MELD Scores Predict Corticosteroid Responsiveness to Severe Acute-Onset Autoimmune Hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2022;20:2641–2643 e3.
309. Lin S, Hall A, Kumar R, et al. Validation of the SURFASA score to define steroid responsiveness in patients with acute autoimmune hepatitis. J Hepatol 2022;76:485–487.
310. Heldman MR, Sohn MW, Gordon EJ, et al. National survey of adult transplant hepatologists on the pediatric-to-adult care transition after liver transplantation. Liver Transplantation 2015;21.

311. Fredericks EM, Dore-Stites D, Well A, et al. Assessment of transition readiness skills and adherence in pediatric liver transplant recipients. Pediatr Transplant 2010;14:944–53.
312. Heneghan MA, Allan ML, Bornstein JD, et al. Utility of thiopurine methyltransferase genotyping and phenotyping, and measurement of azathioprine metabolites in the management of patients with autoimmune hepatitis. J Hepatol 2006;45:584–91.
313. Dhaliwal HK, Anderson R, Thornhill EL, et al. Clinical significance of azathioprine metabolites for the maintenance of remission in autoimmune hepatitis. Hepatology 2012;56:1401–8.
314. Schramm C, Wahl I, Weiler-Normann C, et al. Health-related quality of life, depression, and anxiety in patients with autoimmune hepatitis. J Hepatol 2014;60:618–24.
315. Sockalingam S, Blank D, Abdelhamid N, et al. Identifying opportunities to improve management of autoimmune hepatitis: evaluation of drug adherence and psychosocial factors. J Hepatol 2012;57:1299–304.
316. Wong LL, Fisher HF, Stocken DD, et al. The Impact of Autoimmune Hepatitis and Its Treatment on Health Utility. Hepatology 2018;68:1487–1497.
317. Michel M, Spinelli F, Grambihler A, et al. Health-related quality of life in patients with autoimmune hepatitis. Qual Life Res 2021;30:2853–2861.
318. Janik MK, Wunsch E, Raszeja-Wyszomirska J, et al. Autoimmune hepatitis exerts a profound, negative effect on health-related quality of life: A prospective, single-centre study. Liver Int 2019;39:215–221.
319. Takahashi A, Moriya K, Ohira H, et al. Health-related quality of life in patients with autoimmune hepatitis: A questionnaire survey. PLoS One 2018;13:e0204772.
320. Jalal MI, Brahmbhatt M, Green K, et al. Autoimmune hepatitis and metabolic syndrome-associated disease development: a U.S. cohort study. Aliment Pharmacol Ther 2022;56:1183–1193.
321. Snijders RJ, Milkiewicz P, Schramm C, et al. Health-related quality of life in autoimmune hepatitis. World J Hepatol 2021;13:1642–1652.
322. Wunsch E, Krause L, Gevers TJ, et al. Confidence in treatment is contributing to quality of life in autoimmune liver diseases. The results of ERN RARE-LIVER online survey. Liver Int 2023;43:381–392.
323. Harter M, Prien P, Group NVLG. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Treatment of Unipolar Depression- National Disease Management Guideline. Dtsch Arztebl Int 2023.
324. Dolle K, Schulte-Korne G. The treatment of depressive disorders in children and adolescents. Dtsch Arztebl Int 2013;110:854–60.
325. Kerkar N, Annunziato RA, Foley L, et al. Prospective analysis of nonadherence in autoimmune hepatitis: a common problem. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006;43:629–34.
326. Stepanova M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome are independent predictors of mortality in patients with chronic liver disease: a population-based study. Gut 2010;59:1410–5.
327. Chalasani S, Mathur K, Shammas N, et al. Hepatic steatosis is highly prevalent but is not correlated with stiffness in autoimmune hepatitis. Medicine (Baltimore) 2020;99:e22805.
328. De Luca-Johnson J, Wangensteen KJ, Hanson J, et al. Natural History of Patients Presenting with Autoimmune Hepatitis and Coincident Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Dig Dis Sci 2016;61:2710–20.
329. Zachou K, Azariadis K, Lytvyak E, et al. Treatment responses and outcomes in patients with autoimmune hepatitis and concomitant features of non-alcoholic fatty liver disease. JHEP Rep 2023;5:100778.
330. Medina-Morales E, Ismail M, Goyal RM, et al. Waitlist and transplant outcomes in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and autoimmune hepatitis. Liver Int 2024;44:3083–3095.
331. Candels LS, Rahim MN, Shah S, et al. Towards personalised medicine in autoimmune hepatitis: Measurement of thiopurine metabolites results in higher biochemical response rates. J Hepatol 2021;75:324–332.
332. Bolia R, Goel A, Srivastava A. Systematic Review and Meta-Analysis of Thiopurine Metabolite Levels and Biochemical Remission in Autoimmune Hepatitis. Ther Drug Monit 2021;43:609–616.
333. Weltzsch JP, Bartel CF, Waldmann M, et al. Optimizing thiopurine therapy in autoimmune hepatitis: A multicenter study on monitoring metabolite profiles and co-therapy with allopurinol. Hepatology 2024;80:1026–1040.

334. Bak-Drabik K, Adamczyk P, Duda-Wronska J, et al. Usefulness of Measuring Thiopurine Metabolites in Children with Inflammatory Bowel Disease and Autoimmunological Hepatitis, Treated with Azathioprine. Gastroenterol Res Pract 2021;2021:9970019.
335. Zizzo AN, Valentino PL, Shah PS, et al. Second-line Agents in Pediatric Patients With Autoimmune Hepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;65:6–15.
336. Efe C, Taii HA, Ytting H, et al. Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil as Second-Line Therapies for Pediatric Patients with Autoimmune Hepatitis. Dig Dis Sci 2018;63:1348–1354.
337. Abdollahi M, Ekrami NK, Ghojazadeh M, et al. Tacrolimus and mycophenolate mofetil as second-line treatment in autoimmune hepatitis: Is the evidence of sufficient quality to develop recommendations? World J Gastroenterol 2020;26:5896–5910.
338. Nastasio S, Sciveres M, Matarazzo L, et al. Long-term follow-up of children and young adults with autoimmune hepatitis treated with cyclosporine. Dig Liver Dis 2019;51:712–718.
339. Hoeroldt B, McFarlane E, Dube A, et al. Long-term outcomes of patients with autoimmune hepatitis managed at a nontransplant center. Gastroenterology 2011;140:1980–9.
340. Verma S, Gunuwan B, Mendler M, et al. Factors predicting relapse and poor outcome in type I autoimmune hepatitis: role of cirrhosis development, patterns of transaminases during remission and plasma cell activity in the liver biopsy. Am J Gastroenterol 2004;99:1510–6.
341. Hindorf U, Jahed K, Bergquist A, et al. Characterisation and utility of thiopurine methyltransferase and thiopurine metabolite measurements in autoimmune hepatitis. J Hepatol 2010;52:106–11.
342. Sheiko MA, Sundaram SS, Capocelli KE, et al. Outcomes in Pediatric Autoimmune Hepatitis and Significance of Azathioprine Metabolites. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;65:80–85.
343. Nguyen TM, Daubard M, Le Gall C, et al. Monitoring of azathioprine metabolites in pediatric patients with autoimmune hepatitis. Ther Drug Monit 2010;32:433–7.
344. Kaps-Kopiec D, Czajkowska A, Górska M, et al. The relationship between 6-thioguanine levels and remission outcomes in children with autoimmune hepatitis. Single center experience. Clin Exp Hepatol 2023;9:115–121.
345. de Boer YS, van Gerven NM, de Boer NK, et al. Allopurinol safely and effectively optimises thiopurine metabolites in patients with autoimmune hepatitis. Aliment Pharmacol Ther 2013;37:640–6.
346. Santiago P, Schwartz I, Tamariz L, et al. Systematic review with meta-analysis: mycophenolate mofetil as a second-line therapy for autoimmune hepatitis. Aliment Pharmacol Ther 2019;49:830–839.
347. De Lemos-Bonotto M, Valle-Tovo C, Costabeber AM, et al. A systematic review and meta-analysis of second-line immunosuppressants for autoimmune hepatitis treatment. Eur J Gastroenterol Hepatol 2018;30:212–216.
348. Nicoll AJ, Roberts SK, Lim R, et al. Beneficial response to mycophenolate mofetil by patients with autoimmune hepatitis who have failed standard therapy, is predicted by older age and lower immunoglobulin G and INR levels. Aliment Pharmacol Ther 2019;49:1314–1322.
349. Hanouneh M, Ritchie MM, Ascha M, et al. A review of the utility of tacrolimus in the management of adults with autoimmune hepatitis. Scand J Gastroenterol 2019;54:76–80.
350. Efe C, Ozaslan E, Purnak T. Second-line immunosuppressants for autoimmune hepatitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2018;30:490–491.
351. Marlaka JR, Papadogiannakis N, Fischler B, et al. Tacrolimus without or with the addition of conventional immunosuppressive treatment in juvenile autoimmune hepatitis. Acta Paediatr 2012;101:993–9.
352. Riveiro-Barciela M, Barreira-Díaz A, Esteban P, et al. Rituximab is a safe and effective alternative treatment for patients with autoimmune hepatitis: Results from the ColHai registry. Liver International 2024;44:2303–2314.
353. Than NN, Hodson J, Schmidt-Martin D, et al. Efficacy of rituximab in difficult-to-manage autoimmune hepatitis: Results from the International Autoimmune Hepatitis Group. JHEP Reports 2019;1:437–445.
354. Terziroli Beretta-Piccoli B, Buescher G, Dalekos G, et al. Hepatic safety and efficacy of immunomodulatory drugs used in patients with autoimmune hepatitis. J Autoimmun 2023;140:103113.
355. Arvaniti P, Giannoulis G, Gabeta S, et al. Belimumab is a promising third-line treatment option for refractory autoimmune hepatitis. JHEP Reports 2020;2.

356. van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI, et al. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. J Hepatol 2013;58:141–7.
357. Ben Merabet Y, Barbe C, Heurgue-Berlot A, et al. Sustained Remission After Treatment Withdrawal in Autoimmune Hepatitis: A Multicenter Retrospective Study. Dig Dis Sci 2021;66:2107–2117.
358. Cavus B, Akyuz F, Iliaz R, et al. Is there any predictor for relapse after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis patients in the real life? Int J Immunopathol Pharmacol 2022;36:3946320221077860.
359. Guirguis J, Alonso Y, Lopez R, et al. Well-controlled autoimmune hepatitis treatment withdrawal may be safely accomplished without liver-biopsy guidance. Gastroenterol Rep (Oxf) 2018;6:284–290.
360. Hartl J, Ehlken H, Weiler-Normann C, et al. Patient selection based on treatment duration and liver biochemistry increases success rates after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis. J Hepatol 2015;62:642–6.
361. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune paediatric liver disease. World J Gastroenterol 2008;14:3360–7.
362. Samyn M, Indolfi G, Vergani D, et al. Liver Biopsy is Indicated Before Attempting Treatment Withdrawal in Children with AIH: Commentary by the ESPGHAN HepCom. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2023;77:e63–e64.
363. Jimenez-Rivera C, Ling SC, Ahmed N, et al. Incidence and Characteristics of Autoimmune Hepatitis. Pediatrics 2015;136:e1237–48.
364. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Improving the end point of corticosteroid therapy in type 1 autoimmune hepatitis to reduce the frequency of relapse. Am J Gastroenterol 2007;102:1005–12.
365. Teufel A, Weinmann A, Centner C, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis. World J Gastroenterol 2009;15:578–82.
366. Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, et al. Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: Implications for follow-up and screening. Hepatology 2008;48:863–70.
367. Ngu JH, Gearry RB, Frampton CM, et al. Mortality and the risk of malignancy in autoimmune liver diseases: a population-based study in Canterbury, New Zealand. Hepatology 2012;55:522–9.
368. Colapietro F, Maisonneuve P, Lytvyak E, et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis. Journal of Hepatology 2024;80:53–61.
369. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Predictive factors for hepatocellular carcinoma in type 1 autoimmune hepatitis. Am J Gastroenterol 2008;103:1944–51.
370. Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, et al. Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome Langversion 5.1, 2024, AWMF-Registernummer: 032/053OL, https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/.
371. Kocheise L, Piseddu I, Vonderlin J, et al. PD-1/PD-L1 immune checkpoint therapy demonstrates favorable safety profile in patients with autoimmune and cholestatic liver disease. Front Immunol 2023;14:1326078.
372. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, et al. Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis'. J Hepatol 2015;63:1285–7.
373. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. J Hepatol 2012;56:1181–1188.
374. Lu M, Li J, Haller IV, et al. Factors Associated With Prevalence and Treatment of Primary Biliary Cholangitis in United States Health Systems. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16:1333–1341 e6.
375. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol 2017;67:145–172.
376. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, et al. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2019;69:394–419.
377. Mattalia A, Quaranta S, Leung PS, et al. Characterization of antimitochondrial antibodies in health adults. Hepatology 1998;27:656–61.

378. Dahlqvist G, Gaouar F, Carrat F, et al. Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis. Hepatology 2017;65:152–163.
379. Zandanell S, Strasser M, Feldman A, et al. Low rate of new-onset primary biliary cholangitis in a cohort of anti-mitochondrial antibody-positive subjects over six years of follow-up. J Intern Med 2020;287:395–404.
380. Barreiros AP, Chiorean L, Braden B, et al. Ultrasound in rare diffuse liver disease. Z Gastroenterol 2014;52:1247–56.
381. Braden B, Faust D, Ignee A, et al. Clinical relevance of perihepatic lymphadenopathy in acute and chronic liver disease. J Clin Gastroenterol 2008;42:931–6.
382. Soresi M, Bonfissuto G, Magliarisi C, et al. Ultrasound detection of abdominal lymph nodes in chronic liver diseases. A retrospective analysis. Clin Radiol 2003;58:372–7.
383. Lazaridis KN, Juran BD, Boe GM, et al. Increased prevalence of antimitochondrial antibodies in first-degree relatives of patients with primary biliary cirrhosis. Hepatology 2007;46:785–92.
384. Mantaka A, Koulentaki M, Chlouverakis G, et al. Primary biliary cirrhosis in a genetically homogeneous population: disease associations and familial occurrence rates. BMC Gastroenterol 2012;12:110.
385. Galbraith RM, Smith M, Mackenzie RM, et al. High prevalence of seroimmunologic abnormalities in relatives of patients with active chronic hepatitis or primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 1974;290:63–9.
386. Caldwell SH, Leung PS, Spivey JR, et al. Antimitochondrial antibodies in kindreds of patients with primary biliary cirrhosis: antimitochondrial antibodies are unique to clinical disease and are absent in asymptomatic family members. Hepatology 1992;16:899–905.
387. Zografos TA, Gatselis N, Zachou K, et al. Primary biliary cirrhosis-specific autoantibodies in first degree relatives of Greek primary biliary cirrhosis patients. World J Gastroenterol 2012;18:4721–8.
388. Hegade VS, Mells GF, Fisher H, et al. Pruritus Is Common and Undertreated in Patients With Primary Biliary Cholangitis in the United Kingdom. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:1379–1387 e3.
389. Long RG, Scheuer PJ, Sherlock S. Presentation and course of asymptomatic primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 1977;72:1204–7.
390. Roll J, Boyer JL, Barry D, et al. The prognostic importance of clinical and histologic features in asymptomatic and symptomatic primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 1983;308:1–7.
391. Nyberg A, Loof L. Primary biliary cirrhosis: clinical features and outcome, with special reference to asymptomatic disease. Scand J Gastroenterol 1989;24:57–64.
392. Mahl TC, Shockcor W, Boyer JL. Primary biliary cirrhosis: survival of a large cohort of symptomatic and asymptomatic patients followed for 24 years. J Hepatol 1994;20:707–13.
393. Prince M, Chetwynd A, Newman W, et al. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. Gastroenterology 2002;123:1044–51.
394. Mitchison HC, Lucey MR, Kelly PJ, et al. Symptom development and prognosis in primary biliary cirrhosis: a study in two centers. Gastroenterology 1990;99:778–84.
395. Springer J, Cauch-Dudek K, O'Rourke K, et al. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: a study of its natural history and prognosis. Am J Gastroenterol 1999;94:47–53.
396. Huet PM, Deslauriers J, Tran A, et al. Impact of fatigue on the quality of life of patients with primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol 2000;95:760–7.
397. Poupon RE, Chretien Y, Chazouilleres O, et al. Quality of life in patients with primary biliary cirrhosis. Hepatology 2004;40:489–94.
398. Cauch-Dudek K, Abbey S, Stewart DE, et al. Fatigue in primary biliary cirrhosis. Gut 1998;43:705–10.
399. Goldblatt J, Taylor PJ, Lipman T, et al. The true impact of fatigue in primary biliary cirrhosis: a population study. Gastroenterology 2002;122:1235–41.
400. Beuers U, Kremer AE, Bolier R, et al. Pruritus in cholestasis: facts and fiction. Hepatology 2014;60:399–407.
401. Kaps L, Grambihler A, Yemane B, et al. Symptom Burden and Treatment Response in Patients with Primary Biliary Cholangitis (PBC). Dig Dis Sci 2020;65:3006–3013.
402. Talwalkar JA, Souto E, Jorgensen RA, et al. Natural history of pruritus in primary biliary cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2003;1:297–302.

403. Mang FW, Michieletti P, O'Rourke K, et al. Primary biliary cirrhosis, sicca complex, and dysphagia. Dysphagia 1997;12:167–70.
404. Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, et al. The Diagnosis and Treatment of Sjogren's Syndrome. Dtsch Arztebl Int 2017;114:354–361.
405. Allocca M, Crosignani A, Gritti A, et al. Hypercholesterolaemia is not associated with early atherosclerotic lesions in primary biliary cirrhosis. Gut 2006;55:1795–800.
406. Longo M, Crosignani A, Battezzati PM, et al. Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis. Gut 2002;51:265–9.
407. Christensen E, Crowe J, Doniach D, et al. Clinical pattern and course of disease in primary biliary cirrhosis based on an analysis of 236 patients. Gastroenterology 1980;78:236–46.
408. Younossi ZM, Bernstein D, Shiffman ML, et al. Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis. Am J Gastroenterol 2019;114:48–63.
409. Sorokin A, Brown JL, Thompson PD. Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: a systematic review. Atherosclerosis 2007;194:293–9.
410. Chang PY, Lu SC, Su TC, et al. Lipoprotein-X reduces LDL atherogenicity in primary biliary cirrhosis by preventing LDL oxidation. J Lipid Res 2004;45:2116–22.
411. Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Ahuja W, et al. Coronary artery disease in primary biliary cirrhosis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Hepatol Res 2015;45:1055–61.
412. Wang C, Zhao P, Liu W. Risk of incident coronary artery disease in patients with primary biliary cirrhosis. Int J Clin Exp Med 2014;7:2921–4.
413. Cash WJ, O'Neill S, O'Donnell ME, et al. Randomized controlled trial assessing the effect of simvastatin in primary biliary cirrhosis. Liver Int 2013;33:1166–74.
414. Culp KS, Fleming CR, Duffy J, et al. Autoimmune associations in primary biliary cirrhosis. Mayo Clin Proc 1982;57:365–70.
415. Tsianos EV, Hoofnagle JH, Fox PC, et al. Sjogren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. Hepatology 1990;11:730–4.
416. Kruszka P, O'Brian RJ. Diagnosis and management of Sjogren syndrome. Am Fam Physician 2009;79:465–70.
417. Shen M, Zhang F, Zhang X. Primary biliary cirrhosis complicated with interstitial lung disease: a prospective study in 178 patients. J Clin Gastroenterol 2009;43:676–9.
418. Liu B, Zhang FC, Zhang ZL, et al. Interstitial lung disease and Sjogren's syndrome in primary biliary cirrhosis: a causal or casual association? Clin Rheumatol 2008;27:1299–306.
419. Ni P, Men R, Shen M, et al. Concomitant Sjogren's Syndrome Was Not Associated with a Poorer Response or Outcomes in Ursodeoxycholic Acid-Treated Patients with Primary Biliary Cholangitis. Can J Gastroenterol Hepatol 2019;2019:7396870.
420. Rigamonti C, Shand LM, Feudjo M, et al. Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis. Gut 2006;55:388–94.
421. Myers RP, Swain MG, Lee SS, et al. B-cell depletion with rituximab in patients with primary biliary cirrhosis refractory to ursodeoxycholic acid. Am J Gastroenterol 2013;108:933–41.
422. Tsuda M, Moritoki Y, Lian ZX, et al. Biochemical and immunologic effects of rituximab in patients with primary biliary cirrhosis and an incomplete response to ursodeoxycholic acid. Hepatology 2012;55:512–21.
423. Mells GF, Pells G, Newton JL, et al. Impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: the UK-PBC national study. Hepatology 2013;58:273–83.
424. Untas A, Boujut E, Corpechot C, et al. Quality of life and illness perception in primary biliary cirrhosis: a controlled cross-sectional study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2015;39:52–8.
425. Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, et al. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev 2012;12:Cd000551.
426. Poupon RE, Balkau B, Eschwege E, et al. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. N Engl J Med 1991;324:1548–54.
427. Poupon RE, Poupon R, Balkau B. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC Study Group. N Engl J Med 1994;330:1342–7.
428. Poupon RE, Chretien Y, Poupon R, et al. Serum bile acids in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid therapy. Hepatology 1993;17:599–604.
429. Lammert C, Juran BD, Schlicht E, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts survival in a North American cohort of primary biliary cirrhosis patients. J Gastroenterol 2014;49:1414–20.

430. Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, et al. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 1997;113:884–90.
431. Calmus Y, Poupon R. Ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of chronic cholestatic diseases. Biochimie 1991;73:1335–8.
432. Lindor KD, Therneau TM, Jorgensen RA, et al. Effects of ursodeoxycholic acid on survival in patients with primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 1996;110:1515–8.
433. Battezzati PM, Podda M, Bianchi FB, et al. Ursodeoxycholic acid for symptomatic primary biliary cirrhosis. Preliminary analysis of a double-blind multicenter trial. Italian Multicenter Group for the Study of UDCA in PBC. J Hepatol 1993;17:332–8.
434. Leuschner U, Fischer H, Kurtz W, et al. Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a controlled double-blind trial. Gastroenterology 1989;97:1268–74.
435. Turner IB, Myszor M, Mitchison HC, et al. A two year controlled trial examining the effectiveness of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol 1994;9:162–8.
436. Angulo P, Lindor KD, Therneau TM, et al. Utilization of the Mayo risk score in patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid. Liver 1999;19:115–21.
437. Angulo P, Batts KP, Therneau TM, et al. Long-term ursodeoxycholic acid delays histological progression in primary biliary cirrhosis. Hepatology 1999;29:644–7.
438. Batts KP, Jorgensen RA, Dickson ER, et al. Effects of ursodeoxycholic acid on hepatic inflammation and histological stage in patients with primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol 1996;91:2314–7.
439. Harms MH, van Buuren HR, Corpechot C, et al. Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol 2019;71:357–365.
440. Corpechot C, Chazouilleres O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. J Hepatol 2011;55:1361–7.
441. Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. Gastroenterology 2006;130:715–20.
442. Harms MH, de Veer RC, Lammers WJ, et al. Number needed to treat with ursodeoxycholic acid therapy to prevent liver transplantation or death in primary biliary cholangitis. Gut 2020;69:1502–1509.
443. Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, et al. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. Gastroenterology 2014;147:1338–49.e5; quiz e15.
444. Murillo Perez CF, Hirschfield GM, Corpechot C, et al. Fibrosis stage is an independent predictor of outcome in primary biliary cholangitis despite biochemical treatment response. Aliment Pharmacol Ther 2019;50:1127–1136.
445. Carbone M, Mells GF, Pells G, et al. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid. Gastroenterology 2013;144:560–569 e7; quiz e13–4.
446. Cheung AC, Lammers WJ, Murillo Perez CF, et al. Effects of Age and Sex of Response to Ursodeoxycholic Acid and Transplant-free Survival in Patients With Primary Biliary Cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:2076–2084 e2.
447. Zhang LN, Shi TY, Shi XH, et al. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis of primary biliary cirrhosis: results of a 14-year cohort study. Hepatology 2013;58:264–72.
448. Murillo Perez CF, Ioannou S, Hassanally I, et al. Optimizing therapy in primary biliary cholangitis: Alkaline phosphatase at six months identifies one-year non-responders and predicts survival. Liver Int 2023;43:1497–1506.
449. Kumagi T, Guindi M, Fischer SE, et al. Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol 2010;105:2186–94.
450. Murillo Perez CF, Harms MH, Lindor KD, et al. Goals of Treatment for Improved Survival in Primary Biliary Cholangitis: Treatment Target Should Be Bilirubin Within the Normal Range and Normalization of Alkaline Phosphatase. Am J Gastroenterol 2020.
451. Gatselis NK, Goet JC, Zachou K, et al. Factors Associated With Progression and Outcomes of Early Stage Primary Biliary Cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18:684–692 e6.

452. Hirschfield GM, Chazouilleres O, Cortez-Pinto H, et al. A consensus integrated care pathway for patients with primary biliary cholangitis: a guideline-based approach to clinical care of patients. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2021;15:929–939.
453. Kowdley KV, Hirschfield GM, Coombs C, et al. COBALT: A Confirmatory Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis With Placebo and External Controls. Am J Gastroenterol 2025;120:390–400.
454. Grigorian AY, Mardini HE, Corpechot C, et al. Fenofibrate is effective adjunctive therapy in the treatment of primary biliary cirrhosis: A meta-analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2015;39:296–306.
455. Honda A, Ikegami T, Nakamuta M, et al. Anticholestatic effects of bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis treated with ursodeoxycholic acid. Hepatology 2013;57:1931–41.
456. Honda A, Tanaka A, Kaneko T, et al. Bezafibrate Improves GLOBE and UK-PBC Scores and Long-Term Outcomes in Patients With Primary Biliary Cholangitis. Hepatology 2019;70:2035–2046.
457. Tanaka A, Hirohara J, Nakanuma Y, et al. Biochemical responses to bezafibrate improve long-term outcome in asymptomatic patients with primary biliary cirrhosis refractory to UDCA. J Gastroenterol 2015;50:675–82.
458. Corpechot C, Chazouilleres O, Rousseau A, et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med 2018;378:2171–2181.
459. de Vries E, Bolier R, Goet J, et al. Fibrates for Itch (FITCH) in Fibrosing Cholangiopathies: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. Gastroenterology 2021;160:734–743 e6.
460. Reig A, Sese P, Pares A. Effects of Bezafibrate on Outcome and Pruritus in Primary Biliary Cholangitis With Suboptimal Ursodeoxycholic Acid Response. Am J Gastroenterol 2018;113:49–55.
461. Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, et al. Association of bezafibrate with transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol 2021;75:565–571.
462. Hosonuma K, Sato K, Yamazaki Y, et al. A prospective randomized controlled study of long-term combination therapy using ursodeoxycholic acid and bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis and dyslipidemia. Am J Gastroenterol 2015;110:423–31.
463. Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C, et al. Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med 2024;390:795–805.
464. Hirschfield GM, Bowlus CL, Mayo MJ, et al. A Phase 3 Trial of Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med 2024;390:783–794.
465. Duncan JS, Kennedy HJ, Triger DR. Treatment of pruritus due to chronic obstructive liver disease. Br Med J (Clin Res Ed). 1984;289:22.
466. Xu C, Yue R, Lv X, et al. Efficacy and safety of pharmacological interventions for pruritus in primary biliary cholangitis: A systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol 2022;13:835991.
467. Shen N, Pan J, Miao H, et al. Fibrates for the treatment of pruritus in primary biliary cholangitis: a systematic review and meta-analysis. Ann Palliat Med 2021;10:7697–7705.
468. Ghent CN, Carruthers SG. Treatment of pruritus in primary biliary cirrhosis with rifampin. Results of a double-blind, crossover, randomized trial. Gastroenterology. 1988;94:488–93.
469. Bachs L, Pares A, Elena M, et al. Comparison of rifampicin with phenobarbitone for treatment of pruritus in biliary cirrhosis. Lancet 1989;1:574–6.
470. Podesta A, Lopez P, Terg R, et al. Treatment of pruritus of primary biliary cirrhosis with rifampin. Dig Dis Sci. 1991;36:216–20.
471. Tandon P, Rowe BH, Vandermeer B, et al. The efficacy and safety of bile Acid binding agents, opioid antagonists, or rifampin in the treatment of cholestasis-associated pruritus. Am J Gastroenterol. 2007;102:1528–36. Epub 2007 Mar 31.
472. Mayo MJ, Handem I, Saldana S, et al. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. Hepatology 2007;45:666–74.
473. Stander S, Zeidler C, Augustin M, et al. S2k Leitlinie: Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus. J Dtsch Dermatol Ges 2022;20:1386–1402.
474. Di Padova C, Tritapepe R, Rovagnati P, et al. Double-blind placebo-controlled clinical trial of microporous cholestyramine in the treatment of intra- and extra-hepatic cholestasis: relationship between itching and serum bile acids. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 1984;6:773–6.

475. Rust C, Sauter GH, Oswald M, et al. Effect of cholestyramine on bile acid pattern and synthesis during administration of ursodeoxycholic acid in man. Eur J Clin Invest 2000;30:135–9.
476. Abbas N, Culver EL, Thorburn D, et al. UK-Wide Multicenter Evaluation of Second-line Therapies in Primary Biliary Cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2023;21:1561–1570.e13.
477. Bachs L, Pares A, Elena M, et al. Effects of long-term rifampicin administration in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 1992;102:2077–80.
478. Webb GJ, Rahman SR, Levy C, et al. Low risk of hepatotoxicity from rifampicin when used for cholestatic pruritus: a cross-disease cohort study. Aliment Pharmacol Ther 2018;47:1213–1219.
479. Dull MM, Kremer AE. Evaluation and Management of Pruritus in Primary Biliary Cholangitis. Clin Liver Dis 2022;26:727–745.
480. Mayo MJ, Pockros PJ, Jones D, et al. A Randomized, Controlled, Phase 2 Study of Maralixibat in the Treatment of Itching Associated With Primary Biliary Cholangitis. Hepatol Commun 2019;3:365–381.
481. Hegade VS, Kendrick SF, Dobbins RL, et al. Effect of ileal bile acid transporter inhibitor GSK2330672 on pruritus in primary biliary cholangitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled, crossover, phase 2a study. Lancet 2017;389:1114–1123.
482. Levy C, Kendrick S, Bowlus CL, et al. GLIMMER: A Randomized Phase 2b Dose-Ranging Trial of Linerixibat in Primary Biliary Cholangitis Patients With Pruritus. Clin Gastroenterol Hepatol 2022.
483. Heneghan M, Shiffman M, Weinstein D, et al. OS-059 Volixibat for the treatment of cholestatic pruritus in primary biliary cholangitis: an adaptive, randomized, placebo-controlled phase 2b trial (VANTAGE): 28-week interim results. Journal of Hepatology 2025;82:S44–S45.
484. Murillo Perez CF, Goet JC, Lammers WJ, et al. Milder disease stage in patients with primary biliary cholangitis over a 44-year period: A changing natural history. Hepatology 2018;67:1920–1930.
485. Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, et al. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy. Gastroenterology 2015;149:1804–1812 e4.
486. Gerussi A, Bernasconi DP, O'Donnell SE, et al. Measurement of Gamma Glutamyl Transferase to Determine Risk of Liver Transplantation or Death in Patients With Primary Biliary Cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2021;19:1688–1697 e14.
487. Takano K, Saeki C, Oikawa T, et al. IgM response is a prognostic biomarker of primary biliary cholangitis treated with ursodeoxycholic acid and bezafibrate. J Gastroenterol Hepatol 2020;35:663–672.
488. Yang WH, Yu JH, Nakajima A, et al. Do antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis patients identify increased risk for liver failure? Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:1116–22.
489. Chen Q, Zhong R, Dong K, et al. The prognostic value of antibodies to gp210 among patients with primary biliary cholangitis in Northeast China. Dig Liver Dis 2022;54:1094–1100.
490. Haldar D, Janmohamed A, Plant T, et al. Antibodies to gp210 and understanding risk in patients with primary biliary cholangitis. Liver Int 2021;41:535–544.
491. Degott C, Zafrani ES, Callard P, et al. Histopathological study of primary biliary cirrhosis and the effect of ursodeoxycholic acid treatment on histology progression. Hepatology 1999;29:1007–12.
492. Corpechot C, Carrat F, Poupon R, et al. Primary biliary cirrhosis: incidence and predictive factors of cirrhosis development in ursodiol-treated patients. Gastroenterology 2002;122:652–8.
493. Trivedi PJ, Bruns T, Cheung A, et al. Optimising risk stratification in primary biliary cirrhosis: AST/platelet ratio index predicts outcome independent of ursodeoxycholic acid response. J Hepatol 2014;60:1249–58.
494. Harms MH, Lammers WJ, Thorburn D, et al. Major Hepatic Complications in Ursodeoxycholic Acid-Treated Patients With Primary Biliary Cholangitis: Risk Factors and Time Trends in Incidence and Outcome. Am J Gastroenterol 2018;113:254–264.
495. Navasa M, Pares A, Bruguera M, et al. Portal hypertension in primary biliary cirrhosis. Relationship with histological features. J Hepatol 1987;5:292–8.
496. Ali AH, Sinakos E, Silveira MG, et al. Varices in early histological stage primary biliary cirrhosis. J Clin Gastroenterol;45:e66–71.

497. Natarajan Y, Tansel A, Patel P, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci 2021;66:2439–2451.
498. Trivedi PJ, Lammers WJ, van Buuren HR, et al. Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: a multicentre international study. Gut 2016;65:321–9.
499. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. Hepatology 1998;28:296–301.
500. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. J Hepatol 2011;54:374–85.
501. Bonder A, Retana A, Winston DM, et al. Prevalence of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:609–12.
502. Kanzler S, Bozkurt S, Herkel J, et al. [Presence of SLA/LP autoantibodies in patients with primary biliary cirrhosis as a marker for secondary autoimmune hepatitis (overlap syndrome)]. Dtsch Med Wochenschr 2001;126:450–6.
503. Muratori P, Granito A, Pappas G, et al. The serological profile of the autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome. Am J Gastroenterol 2009;104:1420–5.
504. Scheuer PJ. Ludwig Symposium on biliary disorders--part II. Pathologic features and evolution of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. Mayo Clin Proc 1998;73:179–83.
505. Poupon R, Chazouilleres O, Corpechot C, et al. Development of autoimmune hepatitis in patients with typical primary biliary cirrhosis. Hepatology 2006;44:85–90.
506. Silveira MG, Talwalkar JA, Angulo P, et al. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: long-term outcomes. Am J Gastroenterol 2007;102:1244–50.
507. Neuhauser M, Bjornsson E, Treeprasertsuk S, et al. Autoimmune hepatitis-PBC overlap syndrome: a simplified scoring system may assist in the diagnosis. Am J Gastroenterol 2010;105:345–53.
508. Yang F, Wang Q, Wang Z, et al. The Natural History and Prognosis of Primary Biliary Cirrhosis with Clinical Features of Autoimmune Hepatitis. Clin Rev Allergy Immunol 2016;50:114–23.
509. Deneau M, Jensen MK, Holmen J, et al. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, and overlap in Utah children: epidemiology and natural history. Hepatology 2013;58:1392–400.
510. Deneau MR, El-Matary W, Valentino PL, et al. The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: A multicenter, international collaboration. Hepatology 2017;66:518–527.
511. Miloh T, Arnon R, Shneider B, et al. A retrospective single-center review of primary sclerosing cholangitis in children. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:239–45.
512. Broome U, Olsson R, Loof L, et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. Gut 1996;38:610–5.
513. Fausa O, Schrumpf E, Elgjo K. Relationship of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. Semin Liver Dis 1991;11:31–9.
514. Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER, et al. Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis. Hepatology 1989;10:430–6.
515. Rasmussen HH, Fallingborg JF, Mortensen PB, et al. Hepatobiliary dysfunction and primary sclerosing cholangitis in patients with Crohn's disease. Scand J Gastroenterol 1997;32:604–10.
516. Gizard E, Ford AC, Bronowicki JP, et al. Systematic review: The epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2014;40:3–15.
517. Loftus EV, Jr., Harewood GC, Loftus CG, et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. Gut 2005;54:91–6.
518. Aadland E, Schrumpf E, Fausa O, et al. Primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. Scand J Gastroenterol 1987;22:655–64.
519. Schrumpf E, Elgjo K, Fausa O, et al. Sclerosing cholangitis in ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol 1980;15:689–97.
520. Sinakos E, Samuel S, Enders F, et al. Inflammatory bowel disease in primary sclerosing cholangitis: a robust yet changing relationship. Inflamm Bowel Dis 2013;19:1004–9.

521. Verdonk RC, Dijkstra G, Haagsma EB, et al. Inflammatory bowel disease after liver transplantation: risk factors for recurrence and de novo disease. Am J Transplant 2006;6:1422–9.
522. Faubion WA, Jr., Loftus EV, Sandborn WJ, et al. Pediatric "PSC-IBD": a descriptive report of associated inflammatory bowel disease among pediatric patients with psc. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;33:296–300.
523. Jørgensen KK, Grzyb K, Lundin KE, et al. Inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis: clinical characterization in liver transplanted and nontransplanted patients. Inflamm Bowel Dis 2012;18:536–45.
524. Sørensen J, Nielsen OH, Andersson M, et al. Inflammatory bowel disease with primary sclerosing cholangitis: A Danish population-based cohort study 1977-2011. Liver Int 2018;38:532–541.
525. Wang MH, Mousa OY, Friton JJ, et al. Unique Phenotypic Characteristics and Clinical Course in Patients With Ulcerative Colitis and Primary Sclerosing Cholangitis: A Multicenter US Experience. Inflamm Bowel Dis 2020;26:774–779.
526. Lunder AK, Hov JR, Borthne A, et al. Prevalence of Sclerosing Cholangitis Detected by Magnetic Resonance Cholangiography in Patients With Long-term Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology 2016;151:660–669 e4.
527. Schramm C, Eaton J, Ringe KI, et al. Recommendations on the use of magnetic resonance imaging in PSC-A position statement from the International PSC Study Group. Hepatology 2017;66:1675–1688.
528. Dusunceli E, Erden A, Erden I, et al. Primary sclerosing cholangitis: MR cholangiopancreatography and T2-weighted MR imaging findings. Diagn Interv Radiol 2005;11:213–8.
529. Venkatesh SK, Welle CL, Miller FH, et al. Reporting standards for primary sclerosing cholangitis using MRI and MR cholangiopancreatography: guidelines from MR Working Group of the International Primary Sclerosing Cholangitis Study Group. Eur Radiol 2022;32:923–937.
530. Arrive L, Ruiz A, El Mouhadi S, et al. MRI of cholangitis: traps and tips. Diagn Interv Imaging 2013;94:757–70.
531. Schulze J, Lenzen H, Hinrichs JB, et al. An Imaging Biomarker for Assessing Hepatic Function in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:192–199 e3.
532. Ringe KI, Grigoriadis A, Halibasic E, et al. Recommendations on the Use of Magnetic Resonance Imaging for Collaborative Multicenter Studies in Primary Sclerosing Cholangitis. Hepatology 2019;69:1358–1359.
533. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. Hepatology 2001;33:544–53.
534. Milkiewicz P, Krawczyk M, Wunsch E, et al. Primary Sclerosing Cholangitis With Features of Autoimmune Hepatitis: Exploring the Global Variation in Management. Hepatol Commun 2020;4:399–408.
535. Chazouilleres O, Beuers U, Bergquist A, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. Journal of Hepatology 2022;77:761–806.
536. Kaya M, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. J Hepatol 2000;33:537–42.
537. Hunter M, Loughrey MB, Gray M, et al. Evaluating distinctive features for early diagnosis of primary sclerosing cholangitis overlap syndrome in adults with autoimmune hepatitis. Ulster Med J 2011;80:15–8.
538. Portmann B, Zen Y. Inflammatory disease of the bile ducts-cholangiopathies: liver biopsy challenge and clinicopathological correlation. Histopathology 2012;60:236–48.
539. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2013;58:2045–55.
540. Ponsioen CY, Assis DN, Boberg KM, et al. Defining Primary Sclerosing Cholangitis: Results From an International Primary Sclerosing Cholangitis Study Group Consensus Process. Gastroenterology 2021;161:1764–1775.e5.
541. de Vries E, Mazzetti M, Takkenberg B, et al. Carriers of ABCB4 gene variants show a mild clinical course, but impaired quality of life and limited risk for cholangiocarcinoma. Liver Int 2020;40:3042–3050.

542. Horst LJ, Zimmermann K, Lutz J, et al. Insights Into Hepatic Sarcoidosis: Analysis of Histological Patterns, Hepatic Complications and Therapeutic Approaches. Liver International 2025;45:e70037.
543. Naess S, Bjornsson E, Anmarkrud JA, et al. Small duct primary sclerosing cholangitis without inflammatory bowel disease is genetically different from large duct disease. Liver Int 2014;34:1488–95.
544. Angulo P, Maor-Kendler Y, Lindor KD. Small-duct primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. Hepatology 2002;35:1494–500.
545. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2010;51:660–78.
546. Trivedi PJ, Hirschfield GM. Review article: overlap syndromes and autoimmune liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2012;36:517–33.
547. Olsson R, Glaumann H, Almer S, et al. High prevalence of small duct primary sclerosing cholangitis among patients with overlapping autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. Eur J Intern Med 2009;20:190–6.
548. Floreani A, Rizzotto ER, Ferrara F, et al. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. Am J Gastroenterol 2005;100:1516–22.
549. Zenouzi R, Lohse AW. Long-term outcome in PSC/AIH "overlap syndrome": does immunosuppression also treat the PSC component? J Hepatol 2014;61:1189–91.
550. Burak KW, Urbanski SJ, Swain MG. A case of coexisting primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: a new overlap of autoimmune liver diseases. Dig Dis Sci 2001;46:2043–7.
551. Rubel LR, Seeff LB, Patel V. Primary biliary cirrhosis-primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. Arch Pathol Lab Med 1984;108:360–1.
552. Kerkar N, Miloh T. Sclerosing cholangitis: pediatric perspective. Curr Gastroenterol Rep 2010;12:195–202.
553. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune liver diseases in children - what is different from adulthood? Best Pract Res Clin Gastroenterol 2011;25:783–95.
554. Valentino PL, Wiggins S, Harney S, et al. The Natural History of Primary Sclerosing Cholangitis in Children: A Large Single-Center Longitudinal Cohort Study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016;63:603–609.
555. Tenca A, Farkkila M, Arola J, et al. Clinical course and prognosis of pediatric-onset primary sclerosing cholangitis. United European Gastroenterol J 2016;4:562–9.
556. Feldstein AE, Perrault J, El-Youssif M, et al. Primary sclerosing cholangitis in children: a long-term follow-up study. Hepatology 2003;38:210–7.
557. Timmer A, Behrens R, Buderus S, et al. Childhood onset inflammatory bowel disease: predictors of delayed diagnosis from the CEDATA German-language pediatric inflammatory bowel disease registry. J Pediatr 2011;158:467–473 e2.
558. Ebbeson RL, Schreiber RA. Diagnosing autoimmune hepatitis in children: is the International Autoimmune Hepatitis Group scoring system useful? Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:935–40.
559. Rojas CP, Bodicharla R, Campuzano-Zuluaga G, et al. Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis in children and adolescents. Fetal Pediatr Pathol 2014;33:202–9.
560. Di Giorgio A, D'Adda A, Marseglia A, et al. Biliary features in liver histology of children with autoimmune liver disease. Hepatol Int 2019;13:510–518.
561. Bowlus CL, Arrive L, Bergquist A, et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. Hepatology 2023;77:659–702.
562. Chapman MH, Webster GJ, Bannoo S, et al. Cholangiocarcinoma and dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis: a 25-year single-centre experience. Eur J Gastroenterol Hepatol 2012;24:1051–8.
563. Rudolph G, Gotthardt D, Klöters-Plachky P, et al. Influence of dominant bile duct stenoses and biliary infections on outcome in primary sclerosing cholangitis. J Hepatol 2009;51:149–55.
564. Tischendorf JJ, Hecker H, Krüger M, et al. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: A single center study. Am J Gastroenterol 2007;102:107–14.
565. Ponsioen CY, Reitsma JB, Boberg KM, et al. Validation of a cholangiographic prognostic model in primary sclerosing cholangitis. Endoscopy 2010;42:742–7.

566. Ruiz A, Lemoinne S, Carrat F, et al. Radiologic course of primary sclerosing cholangitis: assessment by three-dimensional magnetic resonance cholangiography and predictive features of progression. Hepatology 2014;59:242–50.
567. Li J, Ye X, Wang J, et al. A comparative study of gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced ultrasound in the detection of intrahepatic lesion. Medicine (Baltimore) 2022;101:e30482.
568. Ricke J, Steffen IG, Bargellini I, et al. Gadoxetic acid-based hepatobiliary MRI in hepatocellular carcinoma. JHEP Rep 2020;2:100173.
569. Jhaveri K, Cleary S, Audet P, et al. Consensus statements from a multidisciplinary expert panel on the utilization and application of a liver-specific MRI contrast agent (gadoxetic acid). AJR Am J Roentgenol 2015;204:498–509.
570. Aabakken L, Karlsen TH, Albert J, et al. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. Endoscopy 2017;49:588–608.
571. Broomé U, Löfberg R, Lundqvist K, et al. Subclinical time span of inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. Dis Colon Rectum 1995;38:1301–5.
572. Broomé U, Löfberg R, Veress B, et al. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential. Hepatology 1995;22:1404–8.
573. Zheng HH, Jiang XL. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis of 16 observational studies. Eur J Gastroenterol Hepatol 2016;28:383–90.
574. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, et al. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: A meta-analysis. Gastrointestinal Endoscopy 2002;56:48–54.
575. Trivedi PJ, Crothers H, Mytton J, et al. Effects of Primary Sclerosing Cholangitis on Risks of Cancer and Death in People With Inflammatory Bowel Disease, Based on Sex, Race, and Age. Gastroenterology 2020;159:915–928.
576. Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, et al. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. Gut 2019;68:1356–1378.
577. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis 2016;10:239–54.
578. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME, et al. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. Am J Gastroenterol 2015;110:646–59; quiz 660.
579. El-Matary W, Guthery SL, Amir AZ, et al. Colorectal Dysplasia and Cancer in Pediatric-Onset Ulcerative Colitis Associated With Primary Sclerosing Cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2021;19:1067–1070 e2.
580. Laborda TJ, Jensen MK, Kavan M, et al. Treatment of primary sclerosing cholangitis in children. World J Hepatol 2019;11:19–36.
581. Olen O, Askling J, Sachs MC, et al. Childhood onset inflammatory bowel disease and risk of cancer: a Swedish nationwide cohort study 1964-2014. BMJ 2017;358:j3951.
582. Hensel KO, Kyrana E, Hadzic N, et al. Sclerosing Cholangitis in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Early Diagnosis and Management Affect Clinical Outcome. J Pediatr 2021;238:50–56 e3.
583. Deneau M, Adler DG, Schwartz JJ, et al. Cholangiocarcinoma in a 17-year-old boy with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;52:617–20.
584. Liu R, Cox K, Guthery SL, et al. Cholangiocarcinoma and high-grade dysplasia in young patients with primary sclerosing cholangitis. Dig Dis Sci 2014;59:2320–4.
585. Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.2). Januar 2024 – AWMF-Registriernummer: 021-009 2024;62:769–858.
586. Barnes EL, Holubar SD, Herfarth HH. Systematic Review and Meta-analysis of Outcomes After Ileal Pouch-anal Anastomosis in Primary Sclerosing Cholangitis and Ulcerative Colitis. J Crohns Colitis 2021;15:1272–1278.
587. Nordenvall C, Olén O, Nilsson PJ, et al. Colectomy prior to diagnosis of primary sclerosing cholangitis is associated with improved prognosis in a nationwide cohort study of 2594 PSC-IBD patients. Aliment Pharmacol Ther 2018;47:238–245.

588. Peverelle M, Paleri S, Hughes J, et al. Activity of Inflammatory Bowel Disease After Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis Predicts Poorer Clinical Outcomes. Inflamm Bowel Dis 2020;26:1901–1908.
589. Poropat G, Giljaca V, Stimac D, et al. Bile acids for primary sclerosing cholangitis. Cochrane Database Syst Rev 2011;2011:CD003626.
590. Deneau MR, Mack C, Abdou R, et al. Gamma Glutamyltransferase Reduction Is Associated With Favorable Outcomes in Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis. Hepatol Commun 2018;2:1369–1378.
591. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2009;50:808–14.
592. Beuers U, Trauner M, Jansen P, et al. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. J Hepatol 2015;62:S25–37.
593. Beuers U, Spengler U, Kruis W, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. Hepatology 1992;16:707–14.
594. Chazouilleres O, Poupon R, Capron JP, et al. Ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. J Hepatol 1990;11:120–3.
595. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. N Engl J Med 1997;336:691–5.
596. Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. Gastroenterology 2005;129:1464–72.
597. Shi J, Li Z, Zeng X, et al. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of randomized controlled trials. Hepatol Res 2009;39:865–73.
598. Triantos CK, Koukias NM, Nikolopoulou VN, et al. Meta-analysis: ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. Aliment Pharmacol Ther 2011;34:901–10.
599. Al Mamari S, Djordjevic J, Halliday JS, et al. Improvement of serum alkaline phosphatase to <1.5 upper limit of normal predicts better outcome and reduced risk of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. J Hepatol 2013;58:329–34.
600. Lindstrom L, Hultcrantz R, Boberg KM, et al. Association between reduced levels of alkaline phosphatase and survival times of patients with primary sclerosing cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:841–6.
601. Stanich PP, Bjornsson E, Gossard AA, et al. Alkaline phosphatase normalization is associated with better prognosis in primary sclerosing cholangitis. Dig Liver Dis 2011;43:309–13.
602. Wunsch E, Trottier J, Milkiewicz M, et al. Prospective evaluation of ursodeoxycholic acid withdrawal in patients with primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2014;60:931–40.
603. Cullen SN, Rust C, Fleming K, et al. High dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis is safe and effective. J Hepatol 2008;48:792–800.
604. Harnois DM, Angulo P, Jorgensen RA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid as a therapy for patients with primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2001;96:1558–62.
605. Mitchell SA, Bansi DS, Hunt N, et al. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2001;121:900–7.
606. Gilger MA, Gann ME, Opekun AR, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary sclerosing cholangitis in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;31:136–41.
607. Deneau M, Perito E, Ricciuto A, et al. Ursodeoxycholic Acid Therapy in Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis: Predictors of Gamma Glutamyltransferase Normalization and Favorable Clinical Course. J Pediatr 2019;209:92–96 e1.
608. Singh S, Khanna S, Pardi DS, et al. Effect of ursodeoxycholic acid use on the risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Inflamm Bowel Dis 2013;19:1631–8.
609. Hansen JD, Kumar S, Lo WK, et al. Ursodiol and colorectal cancer or dysplasia risk in primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Dig Dis Sci 2013;58:3079–87.
610. Brandsaeter B, Isoniemi H, Broome U, et al. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis; predictors and consequences of hepatobiliary malignancy. J Hepatol 2004;40:815–22.
611. Liu X, Wang H, Liu X, et al. Efficacy and safety of immune-modulating therapy for primary sclerosing cholangitis: A systematic review and meta-analysis. Pharmacol Ther 2022;237:108163.

612. Freedman BL, Danford CJ, Patwardhan V, et al. Treatment of Overlap Syndromes in Autoimmune Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med 2020;9.
613. Boberg KM, Egeland T, Schrumpf E. Long-term effect of corticosteroid treatment in primary sclerosing cholangitis patients. Scand J Gastroenterol 2003;38:991–5.
614. Mizuno S, Hirano K, Tada M, et al. Bezafibrate for the treatment of primary sclerosing cholangitis. J Gastroenterol 2010;45:758–62.
615. Lemoinne S, Pares A, Reig A, et al. Primary sclerosing cholangitis response to the combination of fibrates with ursodeoxycholic acid: French-Spanish experience. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2018;42:521–528.
616. Hatami B, Mosala M, Hassani AH, et al. Fenofibrate in primary sclerosing cholangitis; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pharmacol Res Perspect 2022;10:e00984.
617. Pohl J, Ring A, Stremmel W, et al. The role of dominant stenoses in bacterial infections of bile ducts in primary sclerosing cholangitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2006;18:69–74.
618. Shah A, Crawford D, Burger D, et al. Effects of Antibiotic Therapy in Primary Sclerosing Cholangitis with and without Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Semin Liver Dis 2019;39:432–441.
619. Kaya M, Bestas R, Bacalan F, et al. Microbial profile and antibiotic sensitivity pattern in bile cultures from endoscopic retrograde cholangiography patients. World J Gastroenterol 2012;18:3585–9.
620. Negm AA, Schott A, Vonberg RP, et al. Routine bile collection for microbiological analysis during cholangiography and its impact on the management of cholangitis. Gastrointest Endosc 2010;72:284–91.
621. Rerknimitr R, Fogel EL, Kalayci C, et al. Microbiology of bile in patients with cholangitis or cholestasis with and without plastic biliary endoprosthesis. Gastrointest Endosc 2002;56:885–9.
622. Chandra S, Klair JS, Soota K, et al. Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatography-Obtained Bile Culture Can Guide Antibiotic Therapy in Acute Cholangitis. Dig Dis 2019;37:155–160.
623. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. J Hepatol 2022;77:761–806.
624. Bogatic D, Bryant RV, Lynch KD, et al. Systematic review: microbial manipulation as therapy for primary sclerosing cholangitis. Aliment Pharmacol Ther 2023;57:23–36.
625. Hov JR, Karlsen TH. The Microbiome in Primary Sclerosing Cholangitis: Current Evidence and Potential Concepts. Semin Liver Dis 2017;37:314–331.
626. Tabibian JH, O'Hara SP, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis and the microbiota: current knowledge and perspectives on etiopathogenesis and emerging therapies. Scand J Gastroenterol 2014;49:901–8.
627. Farkkila M, Karvonen AL, Nurmi H, et al. Metronidazole and ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis: a randomized placebo-controlled trial. Hepatology 2004;40:1379–86.
628. Davies YK, Cox KM, Abdullah BA, et al. Long-term treatment of primary sclerosing cholangitis in children with oral vancomycin: an immunomodulating antibiotic. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;47:61–7.
629. Deneau MR, Mack C, Mogul D, et al. Oral Vancomycin, Ursodeoxycholic Acid, or No Therapy for Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis: A Matched Analysis. Hepatology 2021;73:1061–1073.
630. Ferreira M, Ribeiro IB, de Moura DTH, et al. Stent versus Balloon Dilation for the Treatment of Dominant Strictures in Primary Sclerosing Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Endosc 2021;54:833–842.
631. Dhaliwal AS, Naga Y, Ramai D, et al. A comparison of balloon- versus stent-based approach for dominant strictures in primary sclerosing cholangitis: a meta-analysis. Ann Gastroenterol 2022;35:307–316.
632. Gotthardt DN, Rudolph G, Kloters-Plachky P, et al. Endoscopic dilation of dominant stenoses in primary sclerosing cholangitis: outcome after long-term treatment. Gastrointest Endosc 2010;71:527–34.
633. Ponsioen CY, Arnelo U, Bergquist A, et al. No Superiority of Stents vs Balloon Dilatation for Dominant Strictures in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. Gastroenterology 2018;155:752–759 e5.

634. Faigel DO, Ginsberg GG, Kochman ML. Innovative use of the Soehendra stent retriever for biliary stricture recannalization. Gastrointest Endosc 1996;44:635.
635. Kaya M, Petersen BT, Angulo P, et al. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2001;96:1059–66.
636. van Milligen de Wit AW, Rauws EA, van Bracht J, et al. Lack of complications following short-term stent therapy for extrahepatic bile duct strictures in primary sclerosing cholangitis. Gastrointest Endosc 1997;46:344–7.
637. Rupp C, Hippchen T, Bruckner T, et al. Effect of scheduled endoscopic dilatation of dominant strictures on outcome in patients with primary sclerosing cholangitis. Gut 2019;68:2170–2178.
638. Alkhatib AA, Hilden K, Adler DG. Comorbidities, sphincterotomy, and balloon dilation predict post-ERCP adverse events in PSC patients: operator experience is protective. Dig Dis Sci 2011;56:3685–8.
639. Etzel JP, Eng SC, Ko CW, et al. Complications after ERCP in patients with primary sclerosing cholangitis. Gastrointest Endosc 2008;67:643–8.
640. Gluck M, Cantone NR, Brandabur JJ, et al. A twenty-year experience with endoscopic therapy for symptomatic primary sclerosing cholangitis. J Clin Gastroenterol 2008;42:1032–9.
641. Ismail S, Kylanpaa L, Mustonen H, et al. Risk factors for complications of ERCP in primary sclerosing cholangitis. Endoscopy 2012;44:1133–8.
642. Navaneethan U, Jegadeesan R, Nayak S, et al. ERCP-related adverse events in patients with primary sclerosing cholangitis. Gastrointest Endosc 2015;81:410–9.
643. Peiseler M, Reiners D, Pinnschmidt HO, et al. Risk of endoscopic biliary interventions in primary sclerosing cholangitis is similar between patients with and without cirrhosis. PLoS One 2018;13:e0202686.
644. van den Hazel SJ, Wolfhagen EH, van Buuren HR, et al. Prospective risk assessment of endoscopic retrograde cholangiography in patients with primary sclerosing cholangitis. Dutch PSC Study Group. Endoscopy 2000;32:779–82.
645. Bangarulingam SY, Gossard AA, Petersen BT, et al. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2009;104:855–60.
646. Cotton PB, Connor P, Rawls E, et al. Infection after ERCP, and antibiotic prophylaxis: a sequential quality-improvement approach over 11 years. Gastrointest Endosc 2008;67:471–5.
647. van den Hazel SJ, Speelman P, Dankert J, et al. Piperacillin to prevent cholangitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996;125:442–7.
648. Brand M, Bizos D, O'Farrell P, Jr. Antibiotic prophylaxis for patients undergoing elective endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD007345.
649. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol 2022;76:959–974.
650. Voesch S, Bitzer M, Blodt S, et al. S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome – Version 2.0 – Juni 2021, AWMF-Registernummer: 032-053OL. Z Gastroenterol 2022;60:e131–e185.
651. de Vries EMG, Farkkila M, Milkiewicz P, et al. Enhanced liver fibrosis test predicts transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis, a multi-centre study. Liver Int 2017;37:1554–1561.
652. Fossdal G, Mjelle AB, Wiencke K, et al. Fluctuating biomarkers in primary sclerosing cholangitis: A longitudinal comparison of alkaline phosphatase, liver stiffness, and ELF. JHEP Rep 2021;3:100328.
653. Deneau MR, Valentino PL, Mack C, et al. Assessing the Validity of Adult-derived Prognostic Models for Primary Sclerosing Cholangitis Outcomes in Children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020;70:e12–e17.
654. Deneau MR, Mack C, Perito ER, et al. The Sclerosing Cholangitis Outcomes in Pediatrics (SCOPE) Index: A Prognostic Tool for Children. Hepatology 2021;73:1074–1087.
655. Lee CK, Mitchell PD, Raza R, et al. Validation of Transient Elastography Cut Points to Assess Advanced Liver Fibrosis in Children and Young Adults: The Boston Children's Hospital Experience. J Pediatr 2018;198:84–89 e2.
656. Eaton JE, Welle CL, Bakhshi Z, et al. Early Cholangiocarcinoma Detection With Magnetic Resonance Imaging Versus Ultrasound in Primary Sclerosing Cholangitis. Hepatology 2021;73:1868–1881.

657. Charatcharoenwitthaya P, Enders FB, Halling KC, et al. Utility of serum tumor markers, imaging, and biliary cytology for detecting cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2008;48:1106–17.
658. Villard C, Friis-Liby I, Rorsman F, et al. Prospective surveillance for cholangiocarcinoma in unselected individuals with primary sclerosing cholangitis. J Hepatol 2022.
659. Ali AH, Tabibian JH, Nasser-Ghodsi N, et al. Surveillance for hepatobiliary cancers in patients with primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2018;67:2338–2351.
660. Bergquist A, Weismuller TJ, Levy C, et al. Impact on follow-up strategies in patients with primary sclerosing cholangitis. Liver Int 2023;43:127–138.
661. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2013;58:2045–55.
662. Erichsen R, Olen O, Sachs MC, et al. Hepatobiliary Cancer Risk in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Scandinavian Population-Based Cohort Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2021;30:886–894.
663. Harnois DM, Gores GJ, Ludwig J, et al. Are patients with cirrhotic stage primary sclerosing cholangitis at risk for the development of hepatocellular cancer? J Hepatol 1997;27:512–6.
664. Zenouzi R, Weismuller TJ, Hubener P, et al. Low risk of hepatocellular carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:1733–8.
665. Bergquist A, Ekbom A, Olsson R, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. J Hepatol 2002;36:321–7.
666. de Valle MB, Bjornsson E, Lindkvist B. Mortality and cancer risk related to primary sclerosing cholangitis in a Swedish population-based cohort. Liver Int 2012;32:441–8.
667. Bowlus CL, Lim JK, Lindor KD. AGA Clinical Practice Update on Surveillance for Hepatobiliary Cancers in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis: Expert Review. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:2416–2422.
668. Razumilava N, Gores GJ, Lindor KD. Cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2011;54:1842–52.
669. Nair AV, Macdonald DB, Kelly EM, et al. Utility of MRCP in surveillance of primary sclerosing cholangitis associated hepatobiliary malignancy: 15 year experience at a single institution in Ontario, Canada. Clin Imaging 2022;81:47–53.
670. Trikudanathan G, Navaneethan U, Njei B, et al. Diagnostic yield of bile duct brushings for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc 2014;79:783–9.
671. Njei B, McCarty TR, Varadarajulu S, et al. Systematic review with meta-analysis: endoscopic retrograde cholangiopancreatography-based modalities for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. Aliment Pharmacol Ther 2016;44:1139–1151.
672. Majeed A, Castedal M, Arnelo U, et al. Optimizing the detection of biliary dysplasia in primary sclerosing cholangitis before liver transplantation. Scand J Gastroenterol 2018;53:56–63.
673. Navaneethan U, Njei B, Venkatesh PG, et al. Fluorescence in situ hybridization for diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc 2014;79:943–950 e3.
674. Fevery J, Verslype C, Lai G, et al. Incidence, diagnosis, and therapy of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. Dig Dis Sci 2007;52:3123–35.
675. Boyd S, Tenca A, Jokelainen K, et al. Screening primary sclerosing cholangitis and biliary dysplasia with endoscopic retrograde cholangiography and brush cytology: risk factors for biliary neoplasia. Endoscopy 2016;48:432–9.
676. von Seth E, Ouchterlony H, Dobra K, et al. Diagnostic performance of a stepwise cytological algorithm for biliary malignancy in primary sclerosing cholangitis. Liver Int 2019;39:382–388.
677. Andresen K, Boberg KM, Vedeld HM, et al. Four DNA methylation biomarkers in biliary brush samples accurately identify the presence of cholangiocarcinoma. Hepatology 2015;61:1651–9.
678. Yang JD, Ghoz H, Aboelsoud MM, et al. DNA Methylation Markers for Detection of Cholangiocarcinoma: Discovery, Validation, and Clinical Testing in Biliary Brushings and Plasma. Hepatol Commun 2021;5:1448–1459.
679. Porner D, Kaczmarek DJ, Heling D, et al. Transpapillary tissue sampling of biliary strictures: balloon dilatation prior to forceps biopsy improves sensitivity and accuracy. Sci Rep 2020;10:17423.
680. Nguyen NQ, Schoeman MN, Ruszkiewicz A. Clinical utility of EUS before cholangioscopy in the evaluation of difficult biliary strictures. Gastrointest Endosc 2013;78:868–874.

681. Han S, Kahaleh M, Sharaiha RZ, et al. Probe-based confocal laser endomicroscopy in the evaluation of dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis: results of a U.S. multicenter prospective trial. Gastrointest Endosc 2021;94:569–576 e1.
682. Heif M, Yen RD, Shah RJ. ERCP with probe-based confocal laser endomicroscopy for the evaluation of dominant biliary stenoses in primary sclerosing cholangitis patients. Dig Dis Sci 2013;58:2068–74.
683. Hultcrantz R, Olsson R, Danielsson A, et al. A 3-year prospective study on serum tumor markers used for detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. J Hepatol 1999;30:669–73.
684. Venkatesh PG, Navaneethan U, Shen B, et al. Increased serum levels of carbohydrate antigen 19-9 and outcomes in primary sclerosing cholangitis patients without cholangiocarcinoma. Dig Dis Sci 2013;58:850–7.
685. Levy C, Lymp J, Angulo P, et al. The value of serum CA 19-9 in predicting cholangiocarcinomas in patients with primary sclerosing cholangitis. Dig Dis Sci 2005;50:1734–40.
686. Sinakos E, Saenger AK, Keach J, et al. Many patients with primary sclerosing cholangitis and increased serum levels of carbohydrate antigen 19-9 do not have cholangiocarcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:434–9 e1.
687. Ramage JK, Donaghy A, Farrant JM, et al. Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 1995;108:865–9.
688. Wannhoff A, Brune M, Knierim J, et al. Longitudinal analysis of CA19-9 reveals individualised normal range and early changes before development of biliary tract cancer in patients with primary sclerosing cholangitis. Aliment Pharmacol Ther 2019;49:769–778.
689. Wannhoff A, Rupp C, Friedrich K, et al. Inflammation But Not Biliary Obstruction Is Associated With Carbohydrate Antigen 19-9 Levels in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:2372–9.
690. Parra-Robert M, Santos VM, Canis SM, et al. Relationship Between CA 19.9 and the Lewis Phenotype: Options to Improve Diagnostic Efficiency. Anticancer Res 2018;38:5883–5888.
691. Wannhoff A, Hov JR, Folseraas T, et al. FUT2 and FUT3 genotype determines CA19-9 cut-off values for detection of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. J Hepatol 2013;59:1278–84.
692. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2023;34:127–140.
693. Siqueira E, Schoen RE, Silverman W, et al. Detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. Gastrointest Endosc 2002;56:40–7.
694. Wannhoff A, Folseraas T, Brune M, et al. A common genetic variant of fucosyltransferase 2 correlates with serum carcinoembryonic antigen levels and affects cancer screening in patients with primary sclerosing cholangitis. United European Gastroenterol J 2016;4:84–91.
695. Eaton JE, Thackeray EW, Lindor KD. Likelihood of malignancy in gallbladder polyps and outcomes following cholecystectomy in primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2012;107:431–9.
696. Altenmüller J, Wiegard C, Sebode M, et al. Ultrasound for the Detection of Gallbladder Malignancy in Primary Sclerosing Cholangitis. Liver Int 2025;45:e70312.
697. Buckles DC, Lindor KD, Larusso NF, et al. In primary sclerosing cholangitis, gallbladder polyps are frequently malignant. Am J Gastroenterol 2002;97:1138–42.
698. Said K, Glaumann H, Bergquist A. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. J Hepatol 2008;48:598–605.
699. Lewis JT, Talwalkar JA, Rosen CB, et al. Prevalence and risk factors for gallbladder neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis: evidence for a metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence. Am J Surg Pathol 2007;31:907–13.
700. Kronsten V, Fitzpatrick E, Baker A. Management of cholestatic pruritus in paediatric patients with alagille syndrome: the King's College Hospital experience. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013;57:149–54.
701. Baumann U, Sturm E, Lacaille F, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021;45:101751.
702. Thompson RJ, Arnell H, Artan R, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022;7:830–842.

703. Kamath BM, Goldstein A, Howard R, et al. Maralixibat Treatment Response in Alagille Syndrome is Associated with Improved Health-Related Quality of Life. J Pediatr 2023;252:68–75 e5.
704. Kamath BM, Abetz-Webb L, Kennedy C, et al. Development of a Novel Tool to Assess the Impact of Itching in Pediatric Cholestasis. Patient 2018;11:69–82.
705. Jorgensen RA, Lindor KD, Sartin JS, et al. Serum lipid and fat-soluble vitamin levels in primary sclerosing cholangitis. J Clin Gastroenterol 1995;20:215–9.
706. Radhakrishnan KR, Alkhouri N, Worley S, et al. Autoimmune hepatitis in children--impact of cirrhosis at presentation on natural history and long-term outcome. Dig Liver Dis 2010;42:724–8.
707. Send SR. Nutritional Management of Cholestasis. Clin Liver Dis (Hoboken) 2020;15:9–12.
708. Löhr JM, Vujasinovic M, Rosendahl J, et al. IgG4-related diseases of the digestive tract. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2022;19:185–197.
709. Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M, et al. European Guideline on IgG4-related digestive disease - UEG and SGF evidence-based recommendations. United European Gastroenterol J 2020;8:637–666.
710. de Buy Wenniger LJ, Culver EL, Beuers U. Exposure to occupational antigens might predispose to IgG4-related disease. Hepatology 2014;60:1453–4.
711. Hubers LM, Schuurman AR, Buijs J, et al. Blue-collar work is a risk factor for developing IgG4-related disease of the biliary tract and pancreas. JHEP Rep 2021;3:100385.
712. Katz G, Stone JH. Clinical Perspectives on IgG4-Related Disease and Its Classification. Annu Rev Med 2022;73:545–562.
713. Herta T, Verheij J, Beuers U. [IgG4-associated cholangitis - clinical presentation of an overlooked disease entity]. Internist (Berl) 2018;59:560–566.
714. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. Gastroenterology 2008;134:706–15.
715. Erdogan D, Kloek JJ, ten Kate FJ, et al. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis in patients resected for presumed malignant bile duct strictures. Br J Surg 2008;95:727–34.
716. Roos E, Hubers LM, Coelen RJS, et al. IgG4-Associated Cholangitis in Patients Resected for Presumed Perihilar Cholangiocarcinoma: a 30-Year Tertiary Care Experience. Am J Gastroenterol 2018;113:765–772.
717. Stone John H, Khosroshahi A, Zhang W, et al. Inebilizumab for Treatment of IgG4-Related Disease. New England Journal of Medicine 2025;392:1168–1177.
718. Culver E, Stone J, Khosroshahi A, et al. GS-002 Safety and efficacy of inebilizumab in IgG4 related disease in participants with pancreatic, biliary, and hepatic involvement: results from the phase 3 MITIGATE trial. Journal of Hepatology 2025;82:S2.
719. El Jamaly H, Eslick GD, Weltman M. Systematic review with meta-analysis: autoimmune hepatitis in pregnancy. Scand J Gastroenterol 2021;56:1194–1204.
720. Si T, Huang Z, Hegarty R, et al. Systematic review with meta-analysis: outcomes of pregnancy in patients with autoimmune hepatitis. Aliment Pharmacol Ther 2022;55:1368–1378.
721. Sharma R, Simon TG, Stephansson O, et al. Pregnancy Outcomes in Women With Autoimmune Hepatitis - A Nationwide Population-based Cohort Study With Histopathology. Clin Gastroenterol Hepatol 2023;21:103–114 e10.
722. Kilani Y, Arshad I, Aldiabat M, et al. Autoimmune Hepatitis and Obstetrical Outcomes: A Nationwide Assessment. Dig Dis Sci 2023;68:4389–4397.
723. Alami Z, Agier MS, Ahid S, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to azathioprine: A French comparative observational study. Therapie 2018;73:199–207.
724. Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R, et al. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2007;79:696–701.
725. Fischer SE, de Vries ES, Tushuizen ME, et al. Importance of complete response for outcomes of pregnancy in patients with autoimmune hepatitis. Liver Int 2023.
726. Matarazzo L, Nastasio S, Sciveres M, et al. Pregnancy outcome in women with childhood onset autoimmune hepatitis and autoimmune sclerosing cholangitis on long-term immunosuppressive treatment. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2022;268:7–11.
727. Westbrook RH, Yeoman AD, Kriese S, et al. Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. J Autoimmun 2012;38:J239–44.
728. Llovet LP, Horta D, Eliz MG, et al. Presentation and Outcomes of Pregnancy in Patients With Autoimmune Hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:2819–2821.

729. Wang CW, Grab J, Tana MM, et al. Outcomes of pregnancy in autoimmune hepatitis: A population-based study. Hepatology 2022;75:5–12.
730. Stokkeland K, Ludvigsson JF, Hultcrantz R, et al. Increased risk of preterm birth in women with autoimmune hepatitis - a nationwide cohort study. Liver Int 2016;36:76–83.
731. Gronbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Pregnancy and birth outcomes in a Danish nationwide cohort of women with autoimmune hepatitis and matched population controls. Aliment Pharmacol Ther 2018;48:655–663.
732. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. Ann Rheum Dis 2016;75:795–810.
733. Pisoni CN, D'Cruz DP. The safety of mycophenolate mofetil in pregnancy. Expert Opin Drug Saf 2008;7:219–22.
734. Wiest I, Roig A, Antoni C, et al. Safety and efficacy of budesonide during pregnancy in women with autoimmune hepatitis. J Gastrointestin Liver Dis 2022;31:256–257.
735. Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, et al. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. Gut 2001;48:97–102.
736. Buchel E, Van Steenbergen W, Nevens F, et al. Improvement of autoimmune hepatitis during pregnancy followed by flare-up after delivery. Am J Gastroenterol 2002;97:3160–5.
737. Knolle P, Mayet W, Lohse AW, et al. Complete congenital heart block in autoimmune hepatitis (SLA-positive). J Hepatol 1994;21:224–6.
738. Schramm C, Herkel J, Beuers U, et al. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. Am J Gastroenterol 2006;101:556–60.
739. Olsen K, Hodson J, Ronca V, et al. Type 2 Autoimmune Hepatitis and Nonadherence to Medication Correlate With Premature Birth and Risk of Postpartum Flare. Hepatol Commun 2021;5:1252–1264.
740. Bozward AG, Wootton GE, Podstawka O, et al. Autoimmune Hepatitis: Tolerogenic Immunological State During Pregnancy and Immune Escape in Post-partum. Front Immunol 2020;11:591380.
741. Singh M, Qualie J, Currie A, et al. Is breastfeeding safe with azathioprine? Obstet Med 2011;4:104–7.
742. Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, et al. Azathioprine treatment during lactation. Aliment Pharmacol Ther 2008;28:1209–13.
743. Ryu RJ, Easterling TR, Caritis SN, et al. Prednisone Pharmacokinetics During Pregnancy and Lactation. J Clin Pharmacol 2018;58:1223–1232.
744. El Jamaly H, Eslick GD, Weltman M. Primary biliary cholangitis in pregnancy: A systematic review with meta-analysis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2022;21:218–225.
745. Floreani A, Infantolino C, Franceschet I, et al. Pregnancy and primary biliary cirrhosis: a case-control study. Clinical reviews in allergy & immunology 2015;48:236–42.
746. Parikh-Patel A, Gold E, Utts J, et al. The association between gravidity and primary biliary cirrhosis. Ann Epidemiol 2002;12:264–72.
747. Trivedi PJ, Kumagi T, Al-Harthy N, et al. Good maternal and fetal outcomes for pregnant women with primary biliary cirrhosis. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 2014;12:1179–1185 e1.
748. Cauldwell M, Mackie FL, Steer PJ, et al. Pregnancy outcomes in women with primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis: a retrospective cohort study. BJOG 2020;127:876–884.
749. Efe C, Kahramanoglu-Aksoy E, Yilmaz B, et al. Pregnancy in women with primary biliary cirrhosis. Autoimmun Rev 2014;13:931–5.
750. Poupon R, Chretien Y, Chazouilleres O, et al. Pregnancy in women with ursodeoxycholic acid-treated primary biliary cirrhosis. J Hepatol 2005;42:418–9.
751. de Vries E, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in pregnancy? J Hepatol 2019;71:1237–1245.
752. Vitek L, Zelenkova M, Bruha R. Safe use of ursodeoxycholic acid in a breast-feeding patient with primary biliary cirrhosis. Dig Liver Dis 2010;42:911–2.
753. Wellge BE, Sterneck M, Teufel A, et al. Pregnancy in primary sclerosing cholangitis. Gut 2011;60:1117–21.
754. Wronka KM, Bik E, Milkiewicz P. Outcome of pregnancy in patients with primary sclerosing cholangitis. Dig Liver Dis 2022;54:509–514.

755. Ludvigsson JF, Bergquist A, Ajne G, et al. A population-based cohort study of pregnancy outcomes among women with primary sclerosing cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:95–100 e1.
756. Janczewska I, Olsson R, Hultcrantz R, et al. Pregnancy in patients with primary sclerosing cholangitis. Liver 1996;16:326–30.
757. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, et al. A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. Pharmacotherapy 2015;35:1052–62.
758. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, et al. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 1995;172:525–9.
759. Klebanoff MA, Carey JC, Hauth JC, et al. Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic Trichomonas vaginalis infection. N Engl J Med 2001;345:487–93.
760. Tiboni GM, Marotta F, Castigliego AP. Teratogenic effects in mouse fetuses subjected to the concurrent in utero exposure to miconazole and metronidazole. Reprod Toxicol 2008;26:254–61.
761. Yefet E, Schwartz N, Chazan B, et al. The safety of quinolones and fluoroquinolones in pregnancy: a meta-analysis. BJOG 2018;125:1069–1076.
762. Oto A, Ernst R, Ghulmiyyah L, et al. The role of MR cholangiopancreatography in the evaluation of pregnant patients with acute pancreaticobiliary disease. Br J Radiol 2009;82:279–85.
763. Torloni MR, Vedmedovska N, Merialdi M, et al. Safety of ultrasonography in pregnancy: WHO systematic review of the literature and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2009;33:599–608.
764. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, et al. Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes. JAMA 2016;316:952–61.
765. Committee ASoP, Shergill AK, Ben-Menachem T, et al. Guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women. Gastrointest Endosc 2012;76:18–24.
766. Dumonceau JM, Garcia-Fernandez FJ, Verdun FR, et al. Radiation protection in digestive endoscopy: European Society of Digestive Endoscopy (ESGE) guideline. Endoscopy 2012;44:408–21.
767. Azab M, Bharadwaj S, Jayaraj M, et al. Safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. Saudi J Gastroenterol 2019;25:341–354.
768. Tang SJ, Mayo MJ, Rodriguez-Frias E, et al. Safety and utility of ERCP during pregnancy. Gastrointest Endosc 2009;69:453–61.
769. Inamdar S, Berzin TM, Sejpal DV, et al. Pregnancy is a Risk Factor for Pancreatitis After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in a National Cohort Study. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:107–14.
770. Laudanno O, Garrido J, Ahumaran G, et al. Long-term follow-up after fetal radiation exposure during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Endosc Int Open 2020;8:E1909–E1914.
771. van der Slink LL, Scholten I, van Etten-Jamaludin FS, et al. Pregnancy in women with liver cirrhosis is associated with increased risk for complications: A systematic review and meta-analysis of the literature. Bjog 2022;129:1644–1652.
772. Gerbes AL, Labenz J, Appenrodt B, et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Komplikationen der Leberzirrhose“. AWMF-Nr.: 021-017 2019;57:611–680.
773. Wehrmann T, Riphaus A, Eckardt AJ, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). Juni 2023 – AWMF-Registernummer: 021/014 2023;61:1246–1301.
774. Shaheen AA, Myers RP. The outcomes of pregnancy in patients with cirrhosis: a population-based study. Liver Int 2010;30:275–83.
775. Sarkar M, Brady CW, Fleckenstein J, et al. Reproductive Health and Liver Disease: Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2021;73:318–365.
776. Mullin M, Djerboua M, Sarkar M, et al. Pregnancy Is Not Associated with an Increased Risk of Decompensation, Transplant, or Death in Compensated Cirrhosis. Int J Hepatol 2022;2022:9985226.

777. Flemming JA, Mullin M, Lu J, et al. Outcomes of Pregnant Women With Cirrhosis and Their Infants in a Population-Based Study. Gastroenterology 2020;159:1752–1762 e10.
778. Gala AR, Surapaneni T, Aziz N, et al. A Review of Outcomes in Pregnant Women with Portal Hypertension. J Obstet Gynaecol India 2018;68:447–451.
779. Britton RC. Pregnancy and esophageal varices. Am J Surg 1982;143:421–5.
780. communication UFaDAFds. FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women. . https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm532356.htm 2016;Accessed February 10, 2017.
781. Berg TA, Niklas F.; Bruns, Tony; , al. e. S2k-Leitlinie Lebertransplantation der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV). 2023.
782. Kohli R, Cortes M, Heaton ND, et al. Liver transplantation in children: state of the art and future perspectives. Arch Dis Child 2018;103:192–198.
783. Liberal R, Krawitt EL, Vierling JM, et al. Cutting edge issues in autoimmune hepatitis. Journal of Autoimmunity 2016;75:6–19.
784. Heinemann M, Adam R, Berenguer M, et al. Longterm Survival After Liver Transplantation for Autoimmune Hepatitis: Results From the European Liver Transplant Registry. Liver Transpl 2020;26:866–877.
785. Chen C, Ke R, Yang F, et al. Risk factors for recurrent autoimmune liver diseases after liver transplantation: A meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2020;99:e20205.
786. Pedersen MR, Greenan G, Arora S, et al. Ursodeoxycholic Acid Decreases Incidence of Primary Biliary Cholangitis and Biliary Complications After Liver Transplantation: A Meta-Analysis. Liver Transpl 2021;27:866–875.
787. Montano-Loza AJ, Ronca V, Ebadi M, et al. Risk factors and outcomes associated with recurrent autoimmune hepatitis following liver transplantation. J Hepatol 2022;77:84–97.
788. Corpechot C, Chazouillères O, Belnou P, et al. Long-term impact of preventive UDCA therapy after transplantation for primary biliary cholangitis. J Hepatol 2020;73:559–565.
789. Alabraba E, Nightingale P, Gunson B, et al. A re-evaluation of the risk factors for the recurrence of primary sclerosing cholangitis in liver allografts. Liver Transpl 2009;15:330–40.
790. Graziadei IW, Wiesner RH, Marotta PJ, et al. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. Hepatology 1999;30:1121–7.
791. Campsen J, Zimmerman MA, Trotter JF, et al. Clinically recurrent primary sclerosing cholangitis following liver transplantation: a time course. Liver Transpl 2008;14:181–5.
792. Chouik Y, Corpechot C, Francoz C, et al. Autoimmune hepatitis recurrence after liver transplantation: "Les jeux sont faits". Liver Transpl 2024;30:395–411.
793. Rowe IA, Webb K, Gunson BK, et al. The impact of disease recurrence on graft survival following liver transplantation: a single centre experience. Transpl Int 2008;21:459–65.
794. Cholongitas E, Shusang V, Papatheodoridis GV, et al. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. Liver Transpl 2008;14:138–43.
795. Fosby B, Karlsen TH, Melum E. Recurrence and rejection in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. World J Gastroenterol 2012;18:1–15.
796. Hildebrand T, Pannicke N, Dechene A, et al. Biliary strictures and recurrence after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: A retrospective multicenter analysis. Liver Transpl 2016;22:42–52.
797. Ravikumar R, Tsochatzis E, Jose S, et al. Risk factors for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. J Hepatol 2015;63:1139–46.
798. Czaja AJ. Diagnosis, pathogenesis, and treatment of autoimmune hepatitis after liver transplantation. Dig Dis Sci 2012;57:2248–66.
799. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology 2010;51:2193–213.
800. Carbone M, Neuberger JM. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. J Hepatol 2014;60:210–23.
801. Heinemann M, Liwinski T, Adam R, et al. Long-term outcome after living donor liver transplantation compared to donation after brain death in autoimmune liver diseases: Experience from the European Liver Transplant Registry. Am J Transplant 2022;22:626–633.
802. Gordon FD, Goldberg DS, Goodrich NP, et al. Recurrent primary sclerosing cholangitis in the Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation Cohort Study: Comparison of risk factors between living and deceased donor recipients. Liver Transpl 2016;22:1214–22.

803. Aravinthan AD, Doyle AC, Issachar A, et al. First-Degree Living-Related Donor Liver Transplantation in Autoimmune Liver Diseases. Am J Transplant 2016;16:3512–3521.
804. Bergquist A, Lindberg G, Saarinen S, et al. Increased prevalence of primary sclerosing cholangitis among first-degree relatives. J Hepatol 2005;42:252–6.
805. Li X, Peng J, Ouyang R, et al. Risk factors for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis 2021;53:309–317.
806. Charatcharoenwitthaya P, Pimentel S, Talwalkar JA, et al. Long-term survival and impact of ursodeoxycholic acid treatment for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. Liver Transpl 2007;13:1236–45.
807. Liermann Garcia RF, Evangelista Garcia C, McMaster P, et al. Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center. Hepatology 2001;33:22–7.
808. Montano-Loza AJ, Hansen BE, Corpechot C, et al. Factors Associated With Recurrence of Primary Biliary Cholangitis After Liver Transplantation and Effects on Graft and Patient Survival. Gastroenterology 2019;156:96–107 e1.
809. Montano-Loza AJ, Wasilenko S, Bintner J, et al. Cyclosporine A protects against primary biliary cirrhosis recurrence after liver transplantation. Am J Transplant 2010;10:852–8.
810. Silveira MG, Talwalkar JA, Lindor KD, et al. Recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. Am J Transplant 2010;10:720–6.
811. Montano-Loza AJ, Mason AL. Recurrence of primary biliary cholangitis after liver transplantation: A Japanese perspective. Hepatol Commun 2017;1:391–393.
812. Kogiso T, Egawa H, Teramukai S, et al. Risk factors for recurrence of primary biliary cholangitis after liver transplantation in female patients: A Japanese multicenter retrospective study. Hepatol Commun 2017;1:394–405.
813. Jacob DA, Neumann UP, Bahra M, et al. Long-term follow-up after recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation in 100 patients. Clin Transplant 2006;20:211–20.
814. Sanchez EQ, Levy MF, Goldstein RM, et al. The changing clinical presentation of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. Transplantation 2003;76:1583–8.
815. Manousou P, Arvaniti V, Tsochatzis E, et al. Primary biliary cirrhosis after liver transplantation: influence of immunosuppression and human leukocyte antigen locus disparity. Liver Transpl 2010;16:64–73.
816. Krishnamoorthy TL, Miezynska-Kurtycz J, Hodson J, et al. Longterm corticosteroid use after liver transplantation for autoimmune hepatitis is safe and associated with a lower incidence of recurrent disease. Liver Transpl 2016;22:34–41.
817. Satapathy SK, Vanatta JM, Helmick RA, et al. Outcome of Liver Transplant Recipients With Revascularized Coronary Artery Disease: A Comparative Analysis With and Without Cardiovascular Risk Factors. Transplantation 2017;101:793–803.
818. Gonzalez-Koch A, Czaja AJ, Carpenter HA, et al. Recurrent autoimmune hepatitis after orthotopic liver transplantation. Liver Transpl 2001;7:302–10.
819. Wright HL, Bou-Abboud CF, Hassanein T, et al. Disease recurrence and rejection following liver transplantation for autoimmune chronic active liver disease. Transplantation 1992;53:136–9.
820. Montano-Loza AJ, Mason AL, Ma M, et al. Risk factors for recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. Liver Transpl 2009;15:1254–61.
821. Heffron TG, Smallwood GA, Oakley B, et al. Autoimmune hepatitis following liver transplantation: relationship to recurrent disease and steroid weaning. Transplant Proc 2002;34:3311–2.
822. Campsen J, Zimmerman MA, Trotter JF, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis and the success of aggressive corticosteroid withdrawal. Liver Transpl 2008;14:1281–6.
823. Milkiewicz P, Hubscher SG, Skiba G, et al. Recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. Transplantation 1999;68:253–6.
824. Gotz G, Neuhaus R, Bechstein WO, et al. Recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. Transplant Proc 1999;31:430–1.
825. Gautam M, Cheruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. Liver Transpl 2006;12:1813–24.
826. Molmenti EP, Netto GJ, Murray NG, et al. Incidence and recurrence of autoimmune/alloimmune hepatitis in liver transplant recipients. Liver Transpl 2002;8:519–26.
827. Vogel A, Heinrich E, Bahr MJ, et al. Long-term outcome of liver transplantation for autoimmune hepatitis. Clin Transplant 2004;18:62–9.

828. Junge G, Neuhaus R, Schewior L, et al. Withdrawal of steroids: a randomized prospective study of prednisone and tacrolimus versus mycophenolate mofetil and tacrolimus in liver transplant recipients with autoimmune hepatitis. Transplant Proc 2005;37:1695–6.
829. Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmunity after liver transplantation. Hepatology 2002;36:271–6.
830. Tripathi D, Neuberger J. Autoimmune hepatitis and liver transplantation: indications, results, and management of recurrent disease. Semin Liver Dis 2009;29:286–96.
831. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2010;51:660–78.
832. Li KK, Neuberger J. Recurrent nonviral liver disease following liver transplantation. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2009;3:257–68.
833. Pandanaboyana S, Bell R, Bartlett AJ, et al. Meta-analysis of Duct-to-duct versus Roux-en-Y biliary reconstruction following liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. Transpl Int 2015;28:485–91.
834. Esfeh JM, Eghtesad B, Hodgkinson P, et al. Duct-to-duct biliary reconstruction in patients with primary sclerosing cholangitis undergoing liver transplantation. HPB (Oxford) 2011;13:651–5.
835. Goss JA, Shackleton CR, Farmer DG, et al. Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. A 12-year single center experience. Ann Surg 1997;225:472–81; discussion 481–3.
836. Sutton ME, Bense RD, Lisman T, et al. Duct-to-duct reconstruction in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis is associated with fewer biliary complications in comparison with hepaticojejunostomy. Liver Transpl 2014;20:457–63.
837. Wells MM, Croome KP, Boyce E, et al. Roux-en-Y choledochojejunostomy versus duct-to-duct biliary anastomosis in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: a meta-analysis. Transplant Proc 2013;45:2263–71.
838. Singh S, Edakkanambeth Varayil J, Loftus EV, Jr., et al. Incidence of colorectal cancer after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. Liver Transpl 2013;19:1361–9.
839. Jorgensen KK, Lindstrom L, Cvancarova M, et al. Colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis undergoing liver transplantation: a Nordic multicenter study. Scand J Gastroenterol 2012;47:1021–9.
840. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) Z Gastroenterol 2022;60:332–418.
841. Hanouneh IA, Macaron C, Lopez R, et al. Risk of colonic neoplasia after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. Inflamm Bowel Dis 2012;18:269–74.
842. Chai PF, Lee WS, Brown RM, et al. Childhood autoimmune liver disease: indications and outcome of liver transplantation. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;50:295–302.
843. Martin SR, Alvarez F, Anand R, et al. Outcomes in children who underwent transplantation for autoimmune hepatitis. Liver Transpl 2011;17:393–401.
844. Floreani A, Liberal R, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis: Contrasts and comparisons in children and adults - a comprehensive review. J Autoimmun 2013;46:7–16.
845. Miloh T, Anand R, Yin W, et al. Pediatric liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. Liver Transpl 2011;17:925–33.
846. Schramm C, Bubenheim M, Adam R, et al. Primary liver transplantation for autoimmune hepatitis: a comparative analysis of the European Liver Transplant Registry. Liver Transpl 2010;16:461–9.
847. Dehghani SM, Haghighat M, Imanieh MH, et al. Autoimmune hepatitis in children: experiences in a tertiary center. Iran J Pediatr 2013;23:302–8.
848. Venkat VL, Ranganathan S, Mazariegos GV, et al. Recurrence of primary sclerosing cholangitis in pediatric liver transplant recipients. Liver Transpl 2014;20:679–86.
849. Yazigi NA. Long term outcomes after pediatric liver transplantation. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 2013;16:207–18.
850. Andries S, Casamayou L, Sempoux C, et al. Posttransplant immune hepatitis in pediatric liver transplant recipients: incidence and maintenance therapy with azathioprine. Transplantation 2001;72:267–72.
851. Hernandez HM, Kovarik P, Whitington PF, et al. Autoimmune hepatitis as a late complication of liver transplantation. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;32:131–6.

852. Hadzic N, Quaglia A, Cotoi C, et al. Immunohistochemical phenotyping of the inflammatory infiltrate in de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation in children. Pediatr Transplant 2012;16:501–10.
853. Pongpaibul A, Venick RS, McDiarmid SV, et al. Histopathology of de novo autoimmune hepatitis. Liver Transpl 2012;18:811–8.
854. Avitzur Y, Ngan BY, Lao M, et al. Prospective evaluation of the prevalence and clinical significance of positive autoantibodies after pediatric liver transplantation. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007;45:222–7.
855. Demetris AJ, Bellamy C, Hübscher SG, et al. 2016 Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of Antibody-Mediated Rejection. Am J Transplant 2016;16:2816–2835.

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

Juli 2026 – Version 4.0 – AWMF-Registernummer: 021 – 027

Inhaltsverzeichnis

1. PICO-Fragen 2
2. Systematische Literaturrecherche 13
3. GRADE Summary of Findings Tabellen 26
4. Evidenztabellen 76
5. Evidenzbericht Version 3.0 109
6. Evidenzbericht Version 2.0 487

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

1. PICO-Fragen

Thematik	PICO	Patient	Intervention	Comparator	Outcome
AG 1 – AILE: Serologie, Pathologie und assoziierte Autoimmunerkrankungen	1.1 (nicht aktualisiert)	PBC patient	Detection of ANA with few nuclear dots pattern (confirmed by sp100 ELISA)	Detection of AMA	Sensitivity and specificity for the diagnosis of PBC
AG 1 – AILE: Serologie, Pathologie und assoziierte Autoimmunerkrankungen	1.2 (nicht aktualisiert)	PBC patient	Detection of ANA with nuclear rim pattern (confirmed by gp210 ELISA)	Detection of AMA	Sensitivity and specificity for the diagnosis of PBC
AG 1 – AILE: Serologie, Pathologie und assoziierte Autoimmunerkrankungen	1.3 (nicht aktualisiert)	AIH patient	Detection of anti-SMA by immunofluorescence)	Detection of F-Actin by ELISA	Sensitivity and specificity for the diagnosis of AIH
AG 1 – AILE: Serologie, Pathologie und assoziierte Autoimmunerkrankungen	1.4	AIH OR PBC OR PSC patient	Transient elastography	Liver biopsy	Stage of liver fibrosis
AG 1 – AILE: Serologie, Pathologie und assoziierte Autoimmunerkrankungen	1.5 (nicht aktualisiert)	AIH OR PBC OR PSC patient	Vitamin D supplementation	No vitamin D supplementation	incident total, nonvertebral, and hip fractures
AG 2 – AILE: Autoimmune Hepatitis (AIH)	2.1 (nicht aktualisiert)	AIH patient	Prednisolone AND/OR azathioprine	No treatment	Survival OR progression of fibrosis, Normalization of

					liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G
AG 2 – AILE: Autoimmune Hepatitis (AIH)	2.2 (nicht aktualisiert)	AIH patient	Budesonide	Prednisolone	Rate of induction of biochemical remission without steroid-related side effects, Survival // progression of fibrosis // Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G

AG 2 – AILE: Autoimmune Hepatitis (AIH)	2.3 (nicht aktualisiert)	AIH patient without biochemical remission under first-line treatment (azathioprine)	Tacrolimus OR Ciclosporine OR TNFalpha blocking agents (infliximab/adalimumab)	Mycophenolate mofetil	Rate of biochemical remission, Survival OR progression of fibrosis // Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G
AG 2 – AILE: Autoimmune Hepatitis (AIH)	2.4 (nicht aktualisiert)	AIH patient with side effects under first-line treatment (azathioprine)	Mercaptopurine	Mycophenolate mofetil	Rate of biochemical remission without side effects, Survival OR progression of fibrosis // Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AST AND/OR ALT

					AND/OR Immunoglobulin G
AG 2 – AILE: Autoimmune Hepatitis (AIH)	2.5	AIH patient under treatment with azathioprine	Monitoring of treatment with azathioprine metabolites (6-TGN and 6-MMP)	No monitoring of treatment with azathioprine metabolites (6-TGN and 6-MMP)	Rate of biochemical remission OR rate of azathioprinerelated side effects, Survival OR progression of fibrosis // Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G
AG 2 – AILE: Autoimmune Hepatitis (AIH)	2.6 (nicht aktualisiert)	AIH patient under treatment in biochemical remission	Drug withdrawal guided by liver biopsy (histological activity of AIH)	Drug withdrawal not guided by liver biopsy	Rate of relapse, levated liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AND/OR AST

AG 2 – AILE: Autoimmune Hepatitis (AIH)	2.7	AIH patient at first diagnosis (treatment-naive)	Induction of remission with low-dose prednisolone (≤0.5mg/kg bodyweight)	Induction of remission with high-dose prednisolone (>0.5mg/kg bodyweight)	Rate of biochemical remission, Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G
AG 2 – AILE: Autoimmune Hepatitis (AIH)	2.8 (nicht aktualisiert)	AIH OR PBC OR PSC patient	(Additional) Silibinin (INN) = silybin = silymarin = milk thistle	No treatment or standard treatment	Transplant-free survival OR progression of fibrosis, Normalization of liver enzymes
AG 2 – AILE: Autoimmune Hepatitis (AIH)	2.9 (nicht aktualisiert)	AIH patient	Steroid-based treatment	No steroid-based treatment	Quality of life OR prevalence of depression
AG 2 – AILE: Autoimmune Hepatitis (AIH)	2.10 (nicht aktualisiert)	AIH patient	Ultrasound-based screening for hepatocellular carcinoma (HCC)	No screening	Incidence of hepatocellular carcinoma (HCC)

AG 2 – AILE: Autoimmune Hepatitis (AIH)	2.11 (nicht aktualisiert)	AIH patient, treatment-naive	Azathioprine	Mycophenolat mofetil	Rate of biochemical remission OR rate of side effects
AG 2 – AILE: IgG	2.12 (NEU 2. Update)	AIH patient	Erhöhte Transaminasen (AST/GOT und ALT/GPT)	Erhöhtes IgG UND Erhöhtes IgG + erhöhte Transaminasen (AST/GOT und ALT/GPT)	Transplantatfreies Überleben
AG 3 – AILE: Primär biliäre Cholangitis (PBC)	3.1 (nicht aktualisiert)	PBC patient	UDCA	No treatment	Survival OR progression of fibrosis, Normalization of cholestatic liver enzymes AND/OR Alkaline Phosphatase AND/OR Bilirubin AND/OR GGT
AG 3 – AILE: Primär biliäre Cholangitis (PBC)	3.2 (nicht aktualisiert)	PBC patient with	UDCA+bezafibrate OR UDCA+obeticholic acid	UDCA	Biochemical response OR

		inadequate response to UDCA			Survival OR progression of fibrosis, Normalization of cholestatic liver enzymes AND/OR Alkaline Phosphatase AND/OR Bilirubin AND/OR GGT
AG 3 – AILE: Primär biliäre Cholangitis (PBC)	3.3 (nicht aktualisiert)	PBC patient with pruritus	cholestyramine OR bezafibrate	No treatment	Improvement of pruritus, Quality of life
AG 3 – AILE: Primär biliäre Cholangitis (PBC)	3.4 (nicht aktualisiert)	PBC patient	Ultrasound-based screening for hepatocellular carcinoma (HCC)	No screening	Incidence of hepatocellular carcinoma (HCC)
AG 3 – AILE: Primär biliäre Cholangitis (PBC)	3.5 (nicht aktualisiert)	PBC patient with inadequate response to UDCA, PBC patient with pruritus	UDCA+elafibranor	UDCA	Biochemical response OR Survival OR progression of fibrosis, improvement of pruritus

AG 3 – AILE: Primär biliäre Cholangitis (PBC)	3.6 (nicht aktualisiert)	PBC patient with inadequate response to UDCA, PBC patient with pruritus	UDCA+seladelpar	UDCA	Biochemical response OR Survival OR progression of fibrosis, improvement of pruritus
AG 3 – AILE: Primär biliäre Cholangitis (PBC)	3.7 (nicht aktualisiert)	PBC patient with pruritus	Linerixibat	Off Label treatments / SOC	Improvement of pruritus
AG 4 – AILE: Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	4.1 (nicht aktualisiert)	PSC patient	Endoscopy (balloon dilatation or stenting)	No treatment	Transplant-free survival OR progression of fibrosis, Normalization of cholestatic liver enzymes AND/OR Alkaline Phosphatase AND/OR Bilirubin AND/OR GGT
AG 4 – AILE: Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	4.2 (nicht aktualisiert)	PSC patient	UDCA	No treatment	Transplant-free survival OR progression of

					fibrosis, Normalization of cholestatic liver enzymes AND/OR Alkaline Phosphatase AND/OR Bilirubin AND/OR GGT
AG 4 – AILE: Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	4.3 (nicht aktualisiert)	PSC patient	CA 19-9 OR Ultrasound OR MRCP (for the screening of hepatobiliary tumors)	Ultrasound OR MRCP OR CA 19-9 (for the screening of hepatobiliary tumors)	Sensitivity and specificity for the detection of cholangiocarcinoma OR Survival
AG 4 – AILE: Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	4.4 (nicht aktualisiert)	PSC patient	Immunosuppressive treatment / azathioprine	No immunosuppressive treatment	Transplant-free survival OR progression of fibrosis, Normalization of cholestatic liver enzymes AND/OR Alkaline Phosphatase

					AND/OR Bilirubin AND/OR GGT
AG 4 – AILE: Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	4.5 (nicht aktualisiert)	PSC patient with PSC-associated colitis	Colonoscopy for the screening of colorectal cancer	No screening	Colorectal cancer-associated mortality
AG 5 – AILE: Autoimmune Lebererkrankungen während der Schwangerschaft	5.1 (nicht aktualisiert)	Pregnant woman OR Pregnant AIH patient	Azathioprine	No Azathioprine	Rate of prematurity OR gestational diabetes OR birth weight OR miscarriage OR teratogenicity
AG 5 – AILE: Autoimmune Lebererkrankungen während der Schwangerschaft	5.2 (nicht aktualisiert)	Pregnant woman with liver cirrhosis OR Pregnant woman without liver cirrhosis	Sectio	No sectio	Rate of maternal complications OR Rate of newborn complications
AG 5 – AILE: Autoimmune Lebererkrankungen während der Schwangerschaft	5.3 (nicht aktualisiert)	Pregnant woman with PBC OR PSC	UDCA	No UDCA	Rate of prematurity OR ICP (intrahepatic cholestasis of pregnancy) OR birth

					weight OR miscarriage OR teratogenicity
AG 6 – AILE: Lebertransplantation bei autoimmunen Lebererkrankungen	6.1 (nicht aktualisiert)	PBC patient after liver transplantation	UDCA	No UDCA	Recurrence of PBC
AG 6 – AILE: Lebertransplantation bei autoimmunen Lebererkrankungen	6.2 (nicht aktualisiert)	AIH patient after liver transplantation	Prednisolone OR Azathioprine OR Mycophenolat mofetil	No prednisolone OR no azathioprine OR no mycophenolate mofetil	Recurrence of AIH
Therapie IAC	7.1 (NEU 2. Update)	IgG4 assoziierte Cholangitis	Immunsuppressive Therapie mit Azathioprin/MMF oder B-Zell gerichteten Therapien (anti CD20, anti CD19)	Steroid Monotherapie	Tod/Lebertransplantation

2. Systematische Literaturrecherche

PICO 1.4

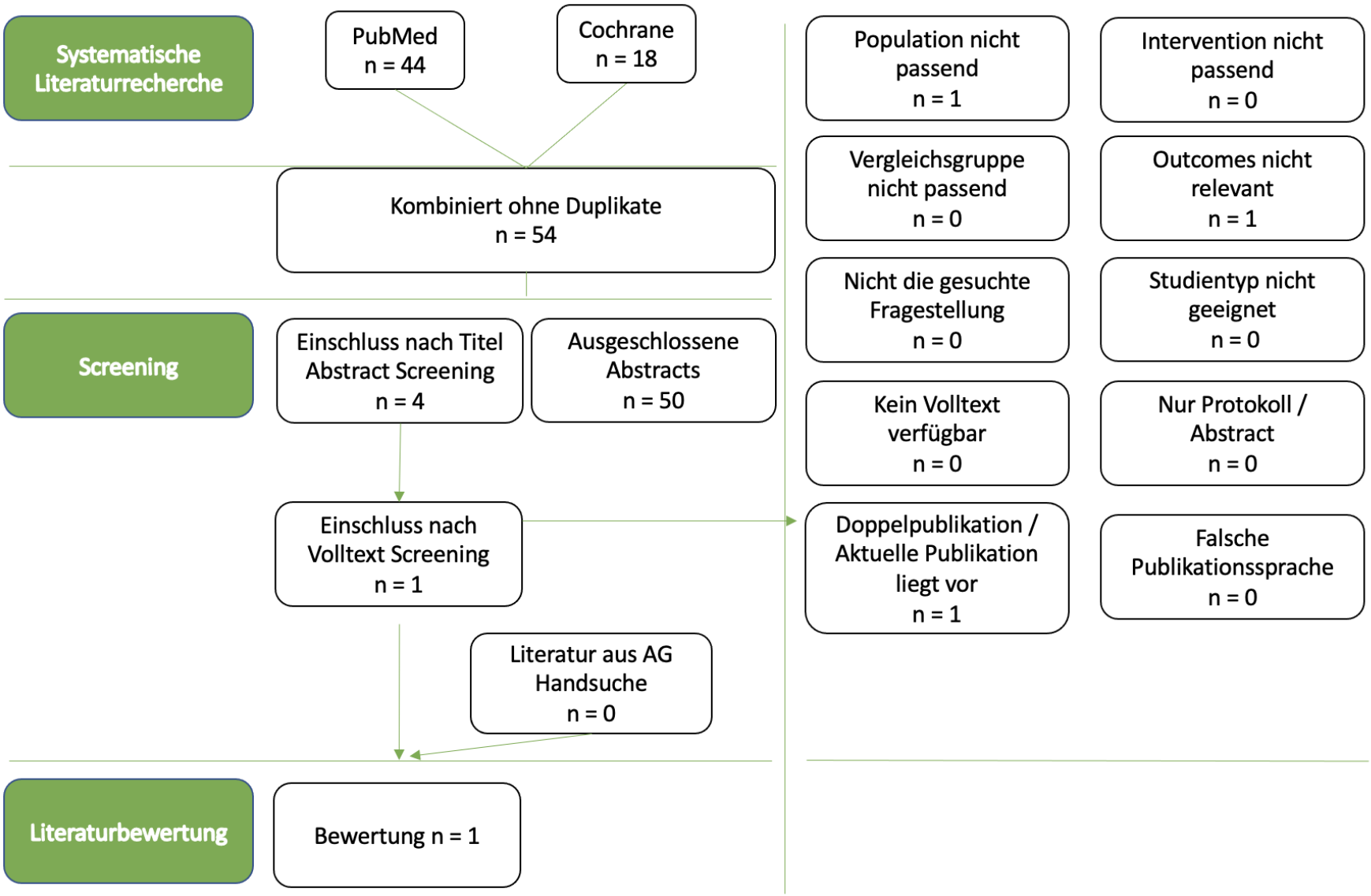
Recherche Pubmed (19.06.2025)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	Hepatitis, Autoimmune[Mesh] OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab]	13.889
#2	Liver Cirrhosis, Biliary[Mesh] OR Liver Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary liver cirrhosis[tiab] OR Liver Cirrhoses, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary 1[tiab] OR Liver Cirrhosis, Obstructive[tiab] OR Obstructive Liver Cirrhosis[tiab] OR Primary Biliary Cholangitis[tiab] OR Biliary Cholangitides, Primary[tiab] OR Biliary Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitides, Primary Biliary[tiab] OR Cholangitis, Primary Biliary[tiab] OR Primary Biliary Cholangitides[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive[tiab] OR Primary Biliary Cirrhosis[tiab] OR PBC[tiab]	21.973
#3	"Cholangitis, Sclerosing"[Mesh] OR Cholangitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangiitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangiitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangiitides[tiab] OR Sclerosing Cholangiitis[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangitides, Primary Sclerosing[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitides, Primary[tiab] OR Sclerosing Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Primary Sclerosing[tiab] OR PSC[tiab]	28.535
#4	#1 OR #2 OR #3	57.954
Intervention		
#5	Elasticity Imaging Techniques[Mesh] OR elastograph*[tiab] OR Elasticity Imaging Technique[tiab] OR Imaging Technique, Elasticity[tiab] OR Imaging Techniques, Elasticity[tiab] OR Technique, Elasticity Imaging[tiab] OR Techniques, Elasticity Imaging[tiab] OR Tissue Elasticity Imaging[tiab] OR Elasticity Imaging, Tissue[tiab] OR Elasticity Imagings, Tissue[tiab] OR Imaging, Tissue Elasticity[tiab] OR Imagings, Tissue Elasticity[tiab] OR Tissue Elasticity Imagings[tiab] OR Elastography[tiab] OR Elastographies[tiab] OR Vibro-Acoustography[tiab] OR Vibro Acoustography[tiab] OR Vibro-Acoustographies[tiab] OR Magnetic Resonance Elastography[tiab] OR Elastographies, Magnetic Resonance[tiab] OR Elastography, Magnetic Resonance[tiab] OR Magnetic Resonance Elastographies[tiab] OR Resonance Elastographies, Magnetic[tiab] OR Resonance Elastography, Magnetic[tiab] OR Sonoelastography[tiab] OR Sonoelastographies[tiab] OR Acoustic Radiation Force Impulse Imaging[tiab] OR ARFI Imaging[tiab] OR ARFI Imagings[tiab] OR Imaging, ARFI[tiab] OR Imagings, ARFI[tiab] OR Elastograms[tiab] OR Elastogram[tiab]	26.451
#6	#4 AND #5	393
Filter		
#7	Abstract available, Deutsch und Englisch	365
#8	Publikationszeitraum 21.05.2024 - date of search	**44**

Recherche Cochrane (19.06.2025)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	52
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis, Chronic] explode all trees	4.473
#3	(Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitis, Autoimmune OR Autoimmune Hepatitides OR Hepatitides, Autoimmune OR Autoimmune Chronic Hepatitis OR Autoimmune Chronic Hepatitides OR Chronic Hepatitides, Autoimmune OR Chronic Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitides, Autoimmune Chronic OR Hepatitis, Autoimmune Chronic OR Autoimmune Hepatitis OR AIH OR "Hepatitis, Chronic" OR Hepatitis, Chronic OR Chronic Hepatitis OR Cryptogenic Chronic Hepatitis OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic OR Hepatitis, Chronic Active OR Chronic Active Hepatitis OR Hepatitis, Chronic Persistent OR Chronic Persistent Hepatitides OR Chronic Persistent Hepatitis):ti,ab,kw	13.365
#4	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	405
#5	(Liver Cirrhosis, Biliary OR Liver Cirrhosis, Biliary OR Biliary liver cirrhosis OR Liver Cirrhoses, Biliary OR Biliary Cirrhosis OR Cirrhosis, Biliary OR Biliary Cirrhosis, Primary 1 OR Liver Cirrhosis, Obstructive OR Obstructive Liver Cirrhosis OR Primary Biliary Cholangitis OR Biliary Cholangitides, Primary OR Biliary Cholangitis, Primary OR Cholangitides, Primary Biliary OR Cholangitis, Primary Biliary OR Primary Biliary Cholangitides OR Biliary Cirrhosis, Primary OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive OR Primary Biliary Cirrhosis OR PBC):ti,ab,kw	2.056
#6	MeSH descriptor: [Cholangitis, Sclerosing] explode all trees	142
#7	("Cholangitis, Sclerosing" OR Cholangitis, Sclerosing OR Cholangitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangitides OR Sclerosing Cholangitis OR Cholangiitis, Sclerosing OR Cholangiitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangiitides OR Sclerosing Cholangiitis OR Primary Sclerosing Cholangitis OR Cholangitides, Primary Sclerosing OR Primary Sclerosing Cholangitides OR Sclerosing Cholangitides, Primary OR Sclerosing Cholangitis, Primary OR Cholangitis, Primary Sclerosing OR PSC):ti,ab,kw	869
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	15.934
#9	MeSH descriptor: [Elasticity Imaging Techniques] explode all trees	276
#10	(Elasticity Imaging Techniques OR elastograph* OR Elasticity Imaging Technique OR Imaging Technique, Elasticity OR Imaging Techniques, Elasticity OR Technique, Elasticity Imaging OR Techniques, Elasticity Imaging OR Tissue Elasticity Imaging OR Elasticity Imaging, Tissue OR Elasticity Imagings, Tissue OR Imaging, Tissue Elasticity OR Imagings, Tissue Elasticity OR Tissue Elasticity Imagings OR Elastography OR Elastographies OR Vibro-Acoustography OR Vibro Acoustography OR Vibro-Acoustographies OR Magnetic Resonance Elastography OR Elastographies, Magnetic Resonance OR Elastography, Magnetic Resonance OR Magnetic Resonance Elastographies OR Resonance Elastographies, Magnetic OR Resonance Elastography, Magnetic OR Sonoelastography OR Sonoelastographies OR Acoustic Radiation Force Impulse Imaging OR ARFI Imaging OR ARFI Imagings OR Imaging, ARFI OR Imagings, ARFI OR Elastograms OR Elastogram):ti,ab,kw	1.658
#11	#9 OR #10	1.658
#12	#8 AND #11	215
#13	#12 with Publication Year from 2024 to present, in Trials	**18**

AILE 2. Update – PICO 1.4



PICO 2.5

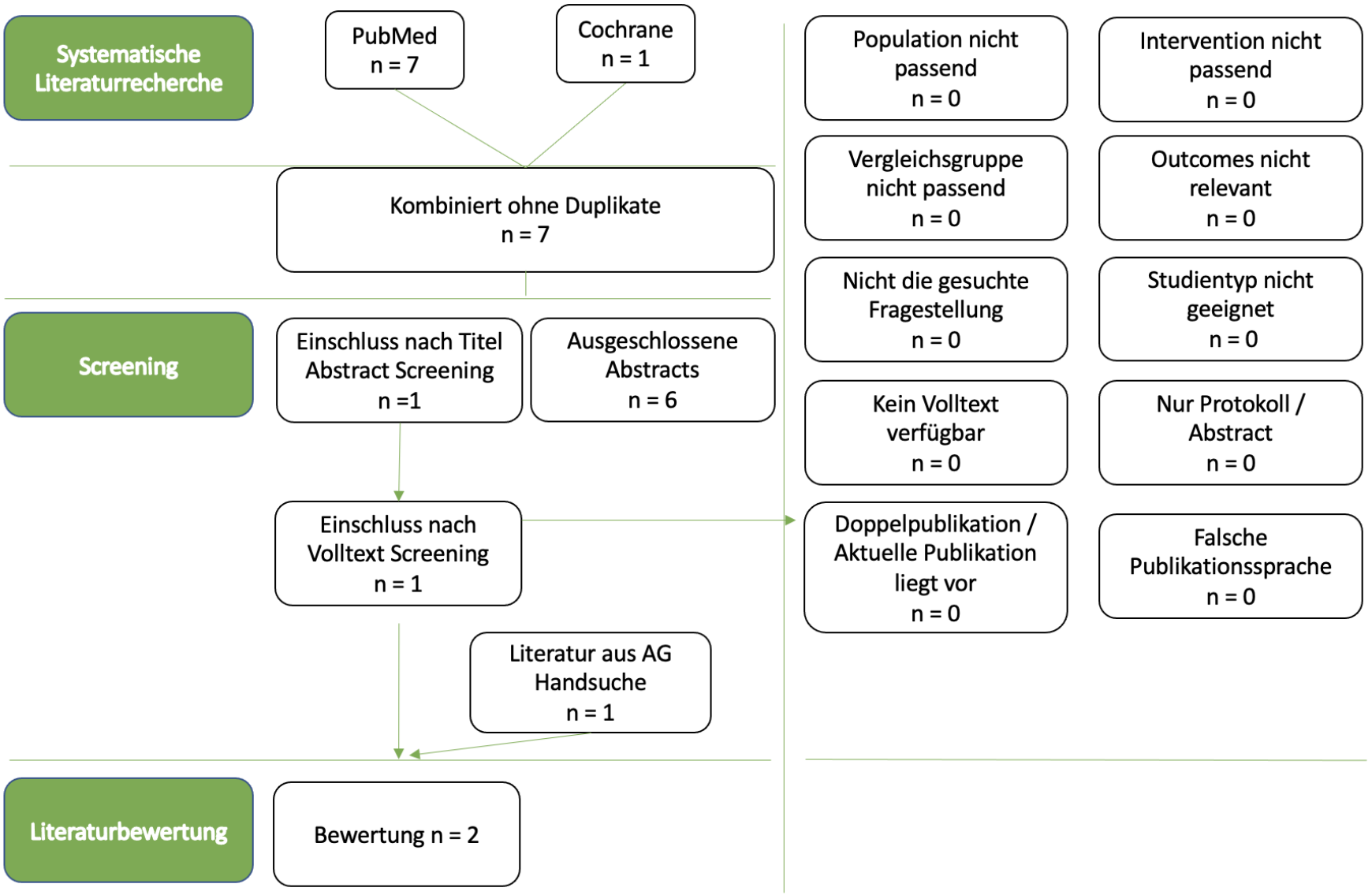
Recherche Pubmed (19.06.2025)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab]	13.889
Intervention		
#2	**Azathioprine[Mesh]** OR Azathioprin*[tiab]	25.839
#3	**"Drug Monitoring"[Mesh]** OR monitor*[tiab] OR surveill*[tiab] OR thiopurine metabolit*[tiab] OR metabolit*[tiab] OR 6-TGN[tiab] OR 6-TG nucleotid*[tiab] OR 6-thioguanine nucleotid*[tiab] OR thioguanine nucleotid*[tiab] OR 6-thioguanine[tiab] OR 6-MMP[tiab] OR 6-methylmercaptopurine[tiab] OR 6-methyl mercaptopurine[tiab] OR methylmercaptopurine nucleotid*[tiab]	1.756.536
#4	#1 AND #2 AND #3	95
Filter		
#5	Abstract available, Deutsch und Englisch	85
#6	Publikationszeitraum 18.04.2024 - date of search	**7**

Recherche Cochrane (19.06.2025)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	52
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis, Chronic] explode all trees	4.473
#3	(Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitis, Autoimmune OR Autoimmune Hepatitides OR Hepatitides, Autoimmune OR Autoimmune Chronic Hepatitis OR Autoimmune Chronic Hepatitides OR Chronic Hepatitides, Autoimmune OR Chronic Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitides, Autoimmune Chronic OR Hepatitis, Autoimmune Chronic OR Autoimmune Hepatitis OR AIH OR "Hepatitis, Chronic" OR Hepatitis, Chronic OR Chronic Hepatitis OR Cryptogenic Chronic Hepatitis OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic OR Hepatitis, Chronic Active OR Chronic Active Hepatitis OR Hepatitis, Chronic Persistent OR Chronic Persistent Hepatitides OR Chronic Persistent Hepatitis):ti,ab,kw	13.365
#4	#1 OR #2 OR #3	13.365
#5	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1.436
#6	(Azathioprine OR Azathioprin*):ti,ab,kw	3.635
#7	#5 OR #6	3.635
#8	MeSH descriptor: [Drug Monitoring] explode all trees	2.291
#9	("Drug Monitoring" OR monitor* OR surveill* OR thiopurine metabolit* OR metabolit* OR thioguanine nucleotid* OR thioguanine nucleotid* OR thioguanine OR MMP OR methylmercaptopurine OR methyl mercaptopurine OR methylmercaptopurine nucleotid*):ti,ab,kw	165.273
#10	#8 OR #9	165.273
#11	#4 AND #7 AND #10	9
#12	#11 with Publication Year from 2024 to present, in Trials	**1**

AILE 2. Update – PICO 2.5



PICO 2.7

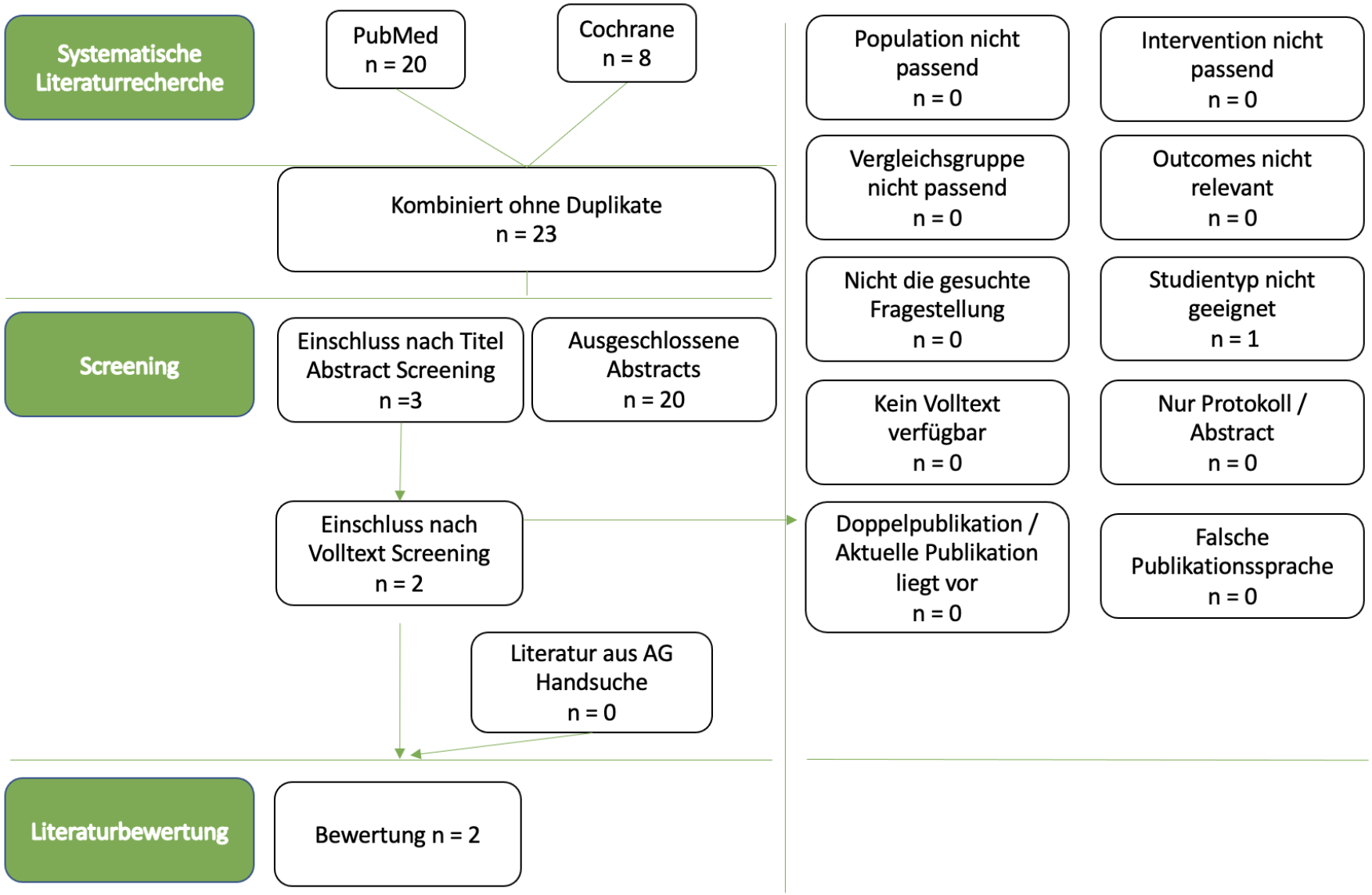
Recherche Pubmed (19.06.2025)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab]	13.889
Intervention		
#2	**Prednisone[Mesh]** OR prednison*[tiab] OR **Prednisolone[Mesh]** OR prednisolon*[tiab]	126.180
#3	**Remission Induction[Mesh]** OR induction[tiab] OR remission[tiab] OR high-dose[tiab] OR high dose[tiab] OR low-dose[tiab] OR low dose[tiab] OR high-dosage[tiab] OR high dosage[tiab] OR low-dosage[tiab] OR low dosage[tiab] OR high-dosis[tiab] OR high dosis[tiab] OR low-dosis[tiab] OR low dosis[tiab] OR dose[tiab] OR dosage[tiab] OR dosis[tiab]	2.135.146
#4	#1 AND #2 AND #3	483
Filter		
#5	Abstract available, Deutsch und Englisch	422
#6	Publikationszeitraum 18.04.2024 - date of search	**20**

Recherche Cochrane (19.06.2025)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	52
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis, Chronic] explode all trees	4.473
#3	(Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitis, Autoimmune OR Autoimmune Hepatitides OR Hepatitides, Autoimmune OR Autoimmune Chronic Hepatitis OR Autoimmune Chronic Hepatitides OR Chronic Hepatitides, Autoimmune OR Chronic Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitides, Autoimmune Chronic OR Hepatitis, Autoimmune Chronic OR Autoimmune Hepatitis OR AIH OR "Hepatitis, Chronic" OR Hepatitis, Chronic OR Chronic Hepatitis OR Cryptogenic Chronic Hepatitis OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic OR Hepatitis, Chronic Active OR Chronic Active Hepatitis OR Hepatitis, Chronic Persistent OR Chronic Persistent Hepatitides OR Chronic Persistent Hepatitis):ti,ab,kw	13.365
#4	#1 OR #2 OR #3	13.365
#5	MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees	4.845
#6	MeSH descriptor: [Prednisolone] explode all trees	5.929
#7	(Prednisone OR prednison* OR Prednisolone OR prednisolon*):ti,ab,kw	18.856
#8	#5 OR #6 OR #7	20.811
#9	MeSH descriptor: [Remission Induction] explode all trees	5.446
#10	(Remission Induction OR induction OR remission OR high-dose OR high dose OR low-dose OR low dose OR high-dosage OR high dosage OR low-dosage OR low dosage OR high-dosis OR high dosis OR low-dosis OR low dosis OR dose OR dosage OR dosis):ti,ab,kw	573.174
#11	#9 OR #10	573.174
#12	#4 AND #8 AND #11	162
#13	#12 with Publication Year from 2024 to present, in Trials	**8**

AILE 2. Update – PICO 2.7



PICO 2.12

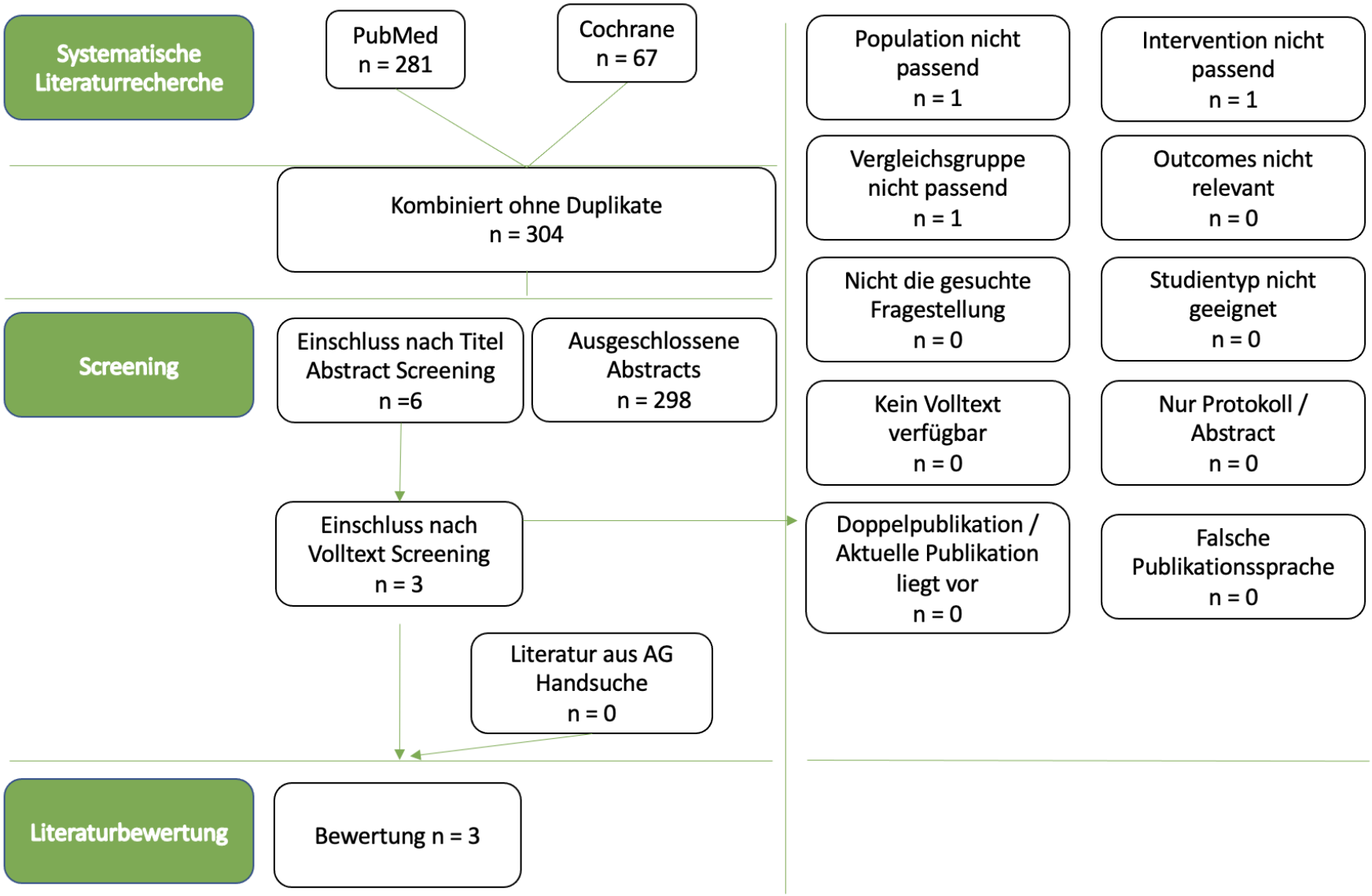
Recherche Pubmed (19.06.2025)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab]	13.927
Intervention		
#2	**"Alanine Transaminase"[Mesh]** OR Alanine Transaminas*[tiab] OR Transaminase, Alanine[tiab] OR Alanine Aminotransferase[tiab] OR Aminotransferase, Alanine[tiab] OR Glutamic-Alanine Transaminase[tiab] OR Glutamic Alanine Transaminase[tiab] OR Transaminase, Glutamic-Alanine[tiab] OR Glutamic-Pyruvic Transaminase[tiab] OR Glutamic Pyruvic Transaminase[tiab] OR Transaminase, Glutamic-Pyruvic[tiab] OR Alanine-2-Oxoglutarate Aminotransferase[tiab] OR Alanine 2 Oxoglutarate Aminotransferase[tiab] OR Aminotransferase, Alanine-2-Oxoglutarate[tiab] OR SGPT[tiab] OR ALT[tiab]	92.333
#3	**"Aspartate Aminotransferases"[Mesh]** OR Aspartate Aminotransferase*[tiab] OR Aminotransferases, Aspartate[tiab] OR Glutamic-Oxaloacetic Transaminase[tiab] OR Glutamic Oxaloacetic Transaminase[tiab] OR Transaminase, Glutamic-Oxaloacetic[tiab] OR Glutamate-Aspartate Transaminase[tiab] OR Glutamate Aspartate Transaminase[tiab] OR Transaminase, Glutamate-Aspartate[tiab] OR Aspartate Aminotransferase[tiab] OR Aminotransferase, Aspartate[tiab] OR Aspartate Apoaminotransferase[tiab] OR Apoaminotransferase, Aspartate[tiab] OR Aspartate Transaminase[tiab] OR Transaminase, Aspartate[tiab] OR "SGOT"[tiab] OR Serum Glutamic-Oxaloacetic Transaminase[tiab] OR Glutamic-Oxaloacetic Transaminase, Serum[tiab] OR Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase[tiab] OR Transaminase, Serum Glutamic-Oxaloacetic[tiab] OR AST[tiab] OR transaminase[tiab]	95.734
#4	#2 OR #3	130.452
#5	**"Immunoglobulin G"[Mesh]** OR Immunoglobulin G[tiab] OR Gamma Globulin, 7S[tiab] OR 7S Gamma Globulin[tiab] OR IgG[tiab] OR IgG Antibody[tiab] OR Antibody, IgG[tiab] OR IgG1[tiab] OR IgG2[tiab] OR IgG2A[tiab] OR IgG2B[tiab] OR Immunoglobulin GT[tiab] OR GT, Immunoglobulin[tiab] OR IgG4[tiab] OR Polyglobin[tiab] OR Allerglobuline[tiab] OR IgG3[tiab]	277.732
#6	#4 AND #5	2.102
#7	#1 AND #6	331
Filter		
#8	Abstract available, Deutsch und Englisch	287
#9	Publikationszeitraum 01.01.1990 - date of search	**281**

Recherche Cochrane (19.06.2025)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	53
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis, Chronic] explode all trees	4.481
#3	(Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitis, Autoimmune OR Autoimmune Hepatitides OR Hepatitides, Autoimmune OR Autoimmune Chronic Hepatitis OR Autoimmune Chronic Hepatitides OR Chronic Hepatitides, Autoimmune OR Chronic Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitides, Autoimmune Chronic OR Hepatitis, Autoimmune Chronic OR Autoimmune Hepatitis OR AIH OR "Hepatitis, Chronic" OR Hepatitis, Chronic OR Chronic Hepatitis OR Cryptogenic Chronic Hepatitis OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic OR Hepatitis, Chronic Active OR Chronic Active Hepatitis OR Hepatitis, Chronic Persistent OR Chronic Persistent Hepatitides OR Chronic Persistent Hepatitis):ti,ab,kw	13.383
#4	#1 OR #2 OR #3	13.383
#5	MeSH descriptor: [Alanine Transaminase] explode all trees	1.983
#6	(Alanine Transaminas* OR Transaminase, Alanine OR Alanine Aminotransferase OR Aminotransferase, Alanine OR Glutamic-Alanine Transaminase OR Glutamic Alanine Transaminase OR Transaminase, Glutamic-Alanine OR Glutamic-Pyruvic Transaminase OR Glutamic Pyruvic Transaminase OR Transaminase, Glutamic-Pyruvic OR "Alanine-2-Oxoglutarate Aminotransferase" OR Alanine 2 Oxoglutarate Aminotransferase OR "Aminotransferase, Alanine-2-Oxoglutarate" OR SGPT OR ALT):ti,ab,kw	21.097
#7	MeSH descriptor: [Aspartate Aminotransferases] explode all trees	1.247
#8	(Aspartate Aminotransferase* OR Aminotransferases, Aspartate OR Glutamic-Oxaloacetic Transaminase OR Glutamic Oxaloacetic Transaminase OR Transaminase, Glutamic-Oxaloacetic OR Glutamate-Aspartate Transaminase OR Glutamate Aspartate Transaminase OR Transaminase, Glutamate-Aspartate OR Aspartate Aminotransferase OR Aminotransferase, Aspartate OR Aspartate Apoaminotransferase OR Apoaminotransferase, Aspartate OR Aspartate Transaminase OR Transaminase, Aspartate OR "SGOT" OR Serum Glutamic-Oxaloacetic Transaminase OR Glutamic-Oxaloacetic Transaminase, Serum OR Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase OR Transaminase, Serum Glutamic-Oxaloacetic OR AST OR transaminase):ti,ab,kw	18.842
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	24.299
#10	MeSH descriptor: [Immunoglobulin G] explode all trees	5.130
#11	(Immunoglobulin G OR Gamma Globulin, 7S OR 7S Gamma Globulin OR IgG OR IgG Antibody OR Antibody, IgG OR IgG1 OR IgG2 OR IgG2A OR IgG2B OR Immunoglobulin GT OR GT, Immunoglobulin OR IgG4 OR Polyglobin OR Allerglobuline OR IgG3):ti,ab,kw	13.482
#12	#10 OR #11	14.515
#13	#9 AND #12	391
#14	#4 AND #13	70
#15	#14 with Publication Year from 1990 to 2025, in Trials	**67**

AILE 2. Update – PICO 2.12



PICO 7.1

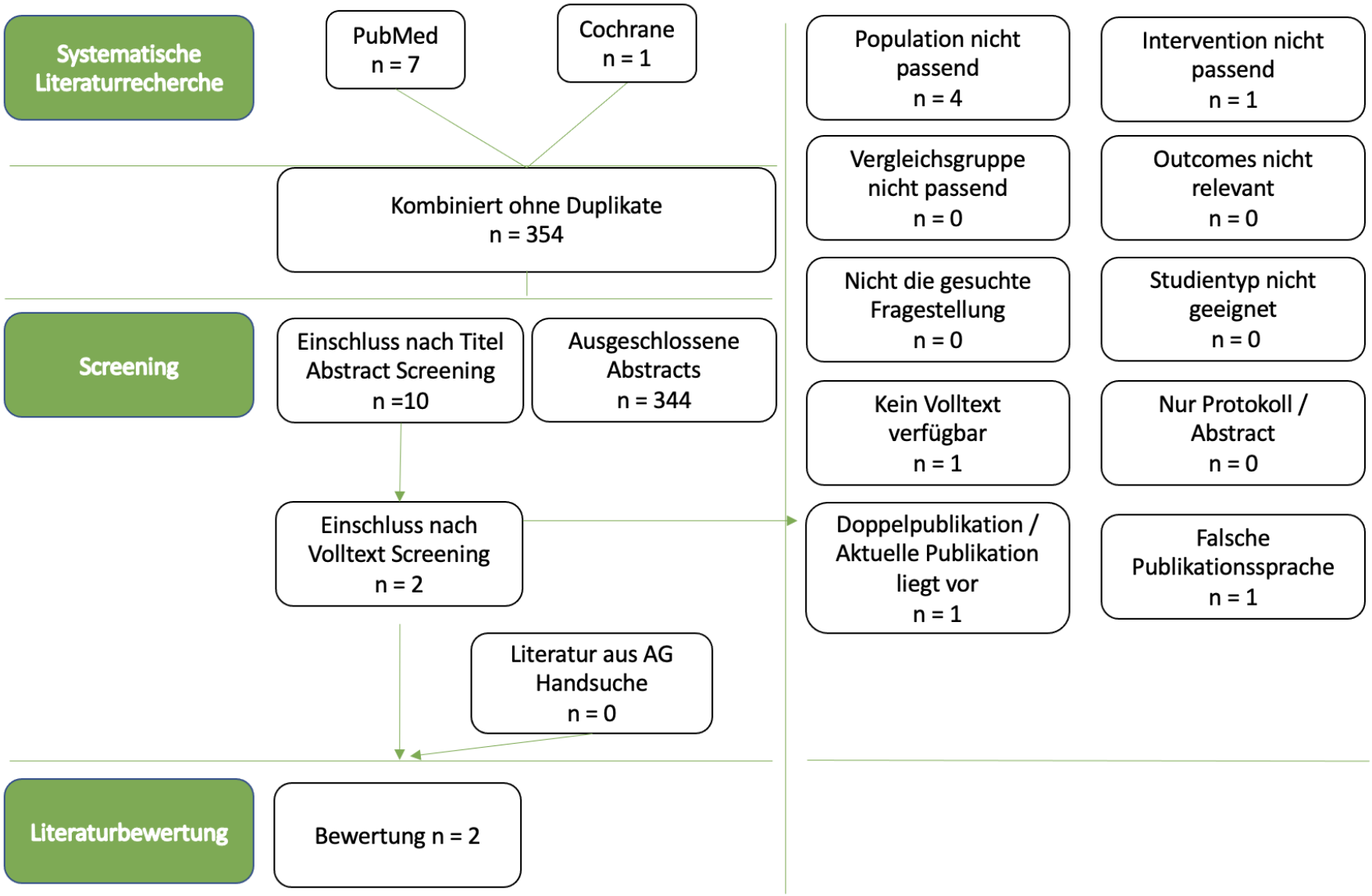
Recherche Pubmed (19.06.2025)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**"Immunoglobulin G4-Related Disease"[Mesh]** OR Immunoglobulin G4-Related Disease[tiab] OR Immunoglobulin G4 Related Disease[tiab] OR Immunoglobulin G4-Related Diseases[tiab] OR IgG4-Associated Autoimmune Disease[tiab] OR Autoimmune Disease, IgG4-Associated[tiab] OR IgG4 Associated Autoimmune Disease[tiab] OR IgG4-Associated Autoimmune Diseases[tiab] OR IgG4-Related Disease[tiab] OR IgG4 Related Disease[tiab] OR IgG4-Related Diseases[tiab] OR IgG4-RD[tiab] OR IgG4 Related Systemic Disease[tiab] OR IgG4-Related Sclerosing Disease[tiab] OR IgG4 Related Sclerosing Disease[tiab] OR IgG4-Related Sclerosing Diseases[tiab] OR Sclerosing Disease, IgG4-Related[tiab] OR Immunoglobulin G4-Related Sclerosing Disease[tiab] OR Immunoglobulin G4 Related Sclerosing Disease[tiab] OR IgG4 related cholangitis[tiab] OR IgG4-related cholangitis[tiab] OR Immunoglobulin G4-related cholangitis[tiab] OR Immunoglobulin G4 related cholangitis[tiab] OR IgG4 associated cholangitis[tiab] OR IgG4-associated cholangitis[tiab] OR Immunoglobulin G4-associated cholangitis[tiab] OR Immunoglobulin G4 associated cholangitis[tiab] OR IgG4 cholangitis[tiab] OR Immunoglobulin G4 cholangitis[tiab]	5.452
Intervention		
#2	**Azathioprine[Mesh**] OR Azathioprin*[tiab]	25.832
#3	**Mycophenolic Acid[Mesh**] OR Mycophenolic Acid[tiab] OR Mycophenolate Mofetil[tiab] OR Mofetil, Mycophenolate[tiab] OR Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester[tiab] OR Cellcept[tiab] OR Mycophenolate Sodium[tiab] OR Sodium Mycophenolate[tiab] OR Mycophenolate, Sodium[tiab] OR Myfortic[tiab] OR Mycophenolate Mofetil Hydrochloride[tiab] OR Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate[tiab] OR RS 61443[tiab] OR RS-61443[tiab] OR RS61443[tiab]	17.145
#4	**"inebilizumab" [Supplementary Concept]** OR inebilizumab[tiab]	144
#5	**"Rituximab"[Mesh]** OR CD20 Antibody, Rituximab[tiab] OR Rituximab CD20 Antibody[tiab] OR Rituxan[tiab] OR IDEC-C2B8 Antibody[tiab] OR IDEC C2B8 Antibody[tiab] OR IDEC-C2B8[tiab] OR IDEC C2B8[tiab] OR Mabthera[tiab] OR GP2013[tiab]	20.844
#6	B Cell-Targeted Therap*[tiab] OR B cell targeted therap*[tiab] OR B-cell-targeted therap*[tiab] OR B-cell depletion[tiab] OR B cell depletion[tiab] OR Anti-CD20[tiab] OR Anti-CD19[tiab] OR Anti CD20[tiab] OR Anti CD19[tiab]	9.731
#7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	66.058
#8	#1 AND #7	427
Filter		
#9	Abstract available, Deutsch und Englisch	359
#10	Publikationszeitraum 01.01.2010 - date of search	**349**

Recherche Cochrane (19.06.2025)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Immunoglobulin G4-Related Disease] explode all trees	17
#2	("Immunoglobulin G4-Related Disease" OR Immunoglobulin G4 Related Disease OR "Immunoglobulin G4-Related Diseases" OR "IgG4-Associated Autoimmune Disease" OR "Autoimmune Disease, IgG4-Associated" OR IgG4 Associated Autoimmune Disease OR "IgG4-Associated Autoimmune Diseases" OR "IgG4-Related Disease" OR IgG4 Related Disease OR "IgG4-Related Diseases" OR "IgG4-RD" OR IgG4 Related Systemic Disease OR "IgG4-Related Sclerosing Disease" OR IgG4 Related Sclerosing Disease OR "IgG4-Related Sclerosing Diseases" OR "Sclerosing Disease, IgG4-Related" OR "Immunoglobulin G4-Related Sclerosing Disease" OR Immunoglobulin G4 Related Sclerosing Disease OR IgG4 related cholangitis OR "IgG4-related cholangitis" OR "Immunoglobulin G4-related cholangitis" OR Immunoglobulin G4 related cholangitis OR IgG4 associated cholangitis OR "IgG4-associated cholangitis" OR "Immunoglobulin G4-associated cholangitis" OR Immunoglobulin G4 associated cholangitis OR IgG4 cholangitis OR Immunoglobulin G4 cholangitis):ti,ab,kw	232
#3	#1 OR #2	232
#4	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1.433
#5	(Azathioprin*):ti,ab,kw	3.643
#6	MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees	1.740
#7	(Mycophenolic Acid OR Mycophenolate Mofetil OR Mofetil, Mycophenolate OR Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester OR Cellcept OR Mycophenolate Sodium OR Sodium Mycophenolate OR Mycophenolate, Sodium OR Myfortic OR Mycophenolate Mofetil Hydrochloride OR Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate OR RS 61443 OR RS-61443 OR RS61443):ti,ab,kw	4.638
#8	(inebilizumab):ti,ab,kw	111
#9	MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees	2.052
#10	(Rituximab OR CD20 Antibody, Rituximab OR Rituximab CD20 Antibody OR Rituxan OR IDEC-C2B8 Antibody OR IDEC C2B8 Antibody OR IDEC-C2B8 OR IDEC C2B8 OR Mabthera OR GP2013):ti,ab,kw	6.540
#11	(B Cell-Targeted Therap* OR B cell targeted therap* OR B-cell-targeted therap* OR B-cell depletion OR B cell depletion OR Anti-CD20 OR Anti-CD19 OR Anti CD20 OR Anti CD19):ti,ab,kw	3.032
#12	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	15.473
#13	#3 AND #12	28
#14	#13 with Publication Year from 2010 to 2025, in Trials	**28**

AILE 2. Update – PICO 7.1



3. GRADE Summary of Findings Tabellen

U2025_PICO 1.4

Population: AIH OR PBC OR PSC patient
Intervention: Transient elastography
Comparison: Liver biopsy
Outcome: Stage of liver fibrosis

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

An update of the systematic literature search was carried out in May 2024. Thereby, the systematic review (SR) and META of Chen H. et al. 2023 was identified. Chen et al. 2023 offers the most comprehensive evaluation on the topic of TE, as patients with AIH, PBC and PSC are evaluated separately for various non-invasive procedures. Effectively all studies are included that were also analyzed by the META of Wu et al. 2019 and additionally the separately identified individual studies identified in our earlier literature search are also included in Chen et al., 2023. Therefore, we have decided to replace the previous analysis by the results of Chen's META to provide cut-off values for the determination of fibrosis in patients with AIH, PBC and PSC. The former named studies can still be cited, as they are included in the META by Chen et al., 2023.
In May 2025, another update of the systematic literature search was conducted. In this 2025 update, the **Diagnostic Accuracy Study by Peta et al. 2025** was identified and added to the evidence base for the AIH population.
The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Stage of liver fibrosis (systematic review)

- Chen H. et al. 2023 performed a SR and META to assess the comparative diagnostic accuracy of non-invasive imaging techniques with serum biomarkers (APRI, ALT, AAR, FIB-4, RPR, M2BP, PC/SD ratio, TE, SWE, ARFI, MRS and MRE), for liver fibrosis stage assessment in patients with AIH, PBC or PSC (biopsy controlled). They included a total of 60 diagnostic accuracy studies. As shown in Table 1, Chen et al. 2023 performed a separate analysis according to the fibrosis grades “significant”, “advanced”, and “cirrhosis”. In addition, a further subdivision was made according to different selected threshold values for transient elastography (TE).
- Since all the studies are diagnostic accuracy studies, **the certainty of the evidence was graded as ‘High’ by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
- No downgrades were performed due to risk of bias, indirectness, heterogeneity or imprecision.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘Stage of liver fibrosis’ of Chen H. et al. 2023 (systematic review) was rated as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

Table 1: Summary of Findings Table PICO 1.4

Quality assessment							No. of patients		Effect			Quality*	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Publication bias**	**Intervention**	**Control**	**Sensitivity**	**Specificity**	**Cut-off value**		
Significant fibrosis (SF, F ≥ 2)													
7 (AIH)	Diagnostic accuracy studies	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	423	n/a	0.83 (0.78-0.87)	0.73 (0.65 - 0.80)	5.80-7.00 kPa	HIGH ⊕⊕⊕⊕	CRITICAL
4 (PBC)	Diagnostic accuracy studies	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	402	n/a	0.81 (0.76-0.85)	0.95 (0.89 - 0.98)	5.90-8.80 kPa	HIGH ⊕⊕⊕⊕	CRITICAL
2 (PSC)	Diagnostic accuracy studies	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	121	n/a	0.76 (0.62-0.87)	0.88 (0.79 - 0.95)	8.80 kPa	HIGH ⊕⊕⊕⊕	CRITICAL
Advanced fibrosis (AF, F ≥ 3)													
3 (AIH) 4 (AIH)	Diagnostic accuracy studies	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	286 174	n/a	0.80 (0.72-0.87) 0.73 (0.60-0.83)	0.80 (0.73 - 0.86) 0.93 (0.86 - 0.97)	8.18-9.00 kPa 10.40 - 12.10 kPa	HIGH ⊕⊕⊕⊕	CRITICAL
3 (PBC)	Diagnostic accuracy studies	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	317	n/a	0.91 (0.84-0.95)	0.82 (0.77 - 0.87)	9.60-10.70 kPa	HIGH ⊕⊕⊕⊕	CRITICAL

3 (PSC)	Diagnostic accuracy studies	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	177	n/a	0.82 (0.70-0.91)	0.83 (0.75 - 0.89)	9.60 kPa	HIGH ⊕⊕⊕⊕	CRITICAL
Cirrhosis (F = 4)													
4 (AIH) 3 (AIH)	Diagnostic accuracy studies	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	213 147	n/a	0.89 (0.82-0.94) 0.88 (0.74-0.96)	0.88 (0.81 - 0.93) 0.97 (0.92 - 0.99)	11.00 - 12.67 kPa 16.00 - 19.00 kPa	HIGH ⊕⊕⊕⊕	CRITICAL
3 (PBC)	Diagnostic accuracy studies	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	256 227	n/a	0.84 (0.69-0.93) 0.90 (0.74-0.98)	0.94 (0.90 - 0.97) 0.93 (0.89 - 0.96)	11.40 - 14.40 kPa 15.60 - 25.10 kPa	HIGH ⊕⊕⊕⊕	CRITICAL
4 (PSC)	Diagnostic accuracy studies	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	207	n/a	0.82 (0.68-0.91)	0.89 (0.83 - 0.94)	13.70 - 14.40	HIGH ⊕⊕⊕⊕	CRITICAL

References:
Chen, H. et al. 2023. Diagnostic role of transient elastography in patients with autoimmune liver diseases: A systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol. 29. 5503-5525.

Abbreviations: n/a not applicable; n/s not specified
***** Since all the studies are diagnostic accuracy studies, **the certainty of the evidence was graded as 'High' by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

Endpoint: Stage of liver fibrosis (individual studies)

- **Peta et al. 2025** investigated the diagnostic performance of three fibrosis noninvasive tests in 103 adult patients with AIH [FibroTest, vibration-controlled transient elastography (VCTE), and the fibrosis-4 index (FIB-4) and two activity biomarkers (alanine aminotransferase (ALT) and ActiTest]. The authors analyzed the diagnostic performance of noninvasive tests according to the gold standard liver biopsy. The following section describes the results for VCTE.
- Using liver biopsy as the reference for the diagnosis of significant fibrosis (≥ F2), the sensitivity was 81.5% (95%CI: 69.6-89.7) and specificity was 78.9% (95%CI: 62.2-89.9). Regarding the diagnosis of advanced fibrosis (≥ F3) the sensitivity was 84.1% (95%CI: 69.3-92.8) and the specificity was 72.9% (95%CI: 59.5-83.3).
- The findings of Peta et al. (2025) are consistent with those of the meta-analysis for the diagnosis of significant fibrosis (≥ F2) and advanced fibrosis (≥ F3), showing a similar sensitivity and specificity.
- Since the study is a diagnostic accuracy studies, the certainty of the evidence was graded as ‘High’ by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
- No downgrades were performed due to risk of bias, indirectness, heterogeneity or imprecision.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘Stage of liver fibrosis’ of Peta et al. 2025 (Diagnostic accuracy study) was rated as HIGH (⨁⨁⨁⨁).

The overall quality of evidence (Systematic review + individual studies) for the endpoint ‘Stage of liver fibrosis’ was rated accordingly as HIGH (⨁⨁⨁⨁).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 1.4 Outcome "Stage of liver fibrosis" (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Peta et al. 2025	Not Serious (QUADAS 2)	AIH Patients from Moscow	Index test: vibration-controlled transient elastography (VCTE)	Gold standard: liber biopsy	Sensitivity and specificity	Not serious	Overall n = 103	**Diagnosis of significant fibrosis (≥ F2)** Sensitivity was 81.5% (95%CI: 69.6-89.7), specificity was 78.9% (95%CI: 62.2-89.9). PPV and NPV were 86.9 (95%CI: 75.2-93.8) and 71.4 (95%CI: 55.2-83.8). **Diagnosis of advanced fibrosis (≥ F3)** Sensitivity and specificity of 84.1% (95%CI: 69.3-92.8) and 72.9% (95%CI: 59.5-83.3). PPV and NPV were 69.8 (95%CI: 55.5-81.3) and 86.0 (95%CI: 72.6-93.7)
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Stage of liver fibrosis	Not Serious	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	**HIGH***						

References:

Peta, V. et al. Diagnostic performance of FibroTest-ActiTest, transient elastography, and the fibrosis-4 index in patients with autoimmune hepatitis using histological reference. World J Hepatol. 17. 104534. 2025

*Since the study is a diagnostic accuracy studies, the certainty of the evidence was graded as 'High' by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

U2025_PICO 2.5

Population: AIH patient
Intervention: Monitoring of treatment with azathioprine metabolites (6-TGN and 6-MMP)
Comparison: No monitoring of treatment with azathioprine metabolites (6-TGN and 6-MMP)
Outcome: Rate of biochemical remission OR rate of azathioprine related side effects, Survival OR progression of fibrosis // Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
There is one study available for PICO question 2.5**.** This is the study of Candels et al. 2021 (Retrospective matched cohort study).
An update of the systematic literature search was carried out in May 2024. Thereby, the cohort study by Kaps-Kopiec, D. et al. 2023 was identified.
Since the study by Kaps-Kopiec et al. 2023 only examined pediatric patients, we analyzed them separately.
Another update of the systematic literature search was carried out in June 2025. In this update, the cohort study of Weltzsch et al. 2024 was identified. Additionally, the systematic review and meta-analysis of Bolia et al. 2021 was nominated by the clinical experts of the working groups.
The study details are shown in the corresponding evidence tables.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Biochemical remission

The **systematic review and meta-analysis of Bolia et al. 2021** compares the mean concentration of thiopurine metabolites between patients with AIH in biochemical remission and those not in remission. A total of 7 studies, including 570 patients, met the inclusion criteria. Among these patients, a total of 442 metabolite measurements from 409 patients (95 children) were available for analysis.

Differences in 6-TGN Levels
Mean 6-TGN levels were significantly higher among patients in biochemical remission than in those who were not, with a pooled difference of 15.67 pmol/8x10^8 red blood cells (RBC) (95% CI, 6.68– 24.66; I2 = 7%; n = 7 studies 409 patients, 95 children).
The difference was higher in the pediatric age subgroup (WMD, 56.11 pmol/8x10^8 RBC; 95% CI, 13.60–98.62; I2 = 0%; n = 3 studies) than in the adult subgroup (WMD, 13.77 pmol/8x10^8 RBC; 95% CI, 4.58–22.97; I2 = 0%; n = 4 studies).

Differences in 6-MMP Levels
There was no significant difference in the 6-MMP levels in the 2 groups (WMD, -431.77 pmol/8x10^8 RBC; 95% CI, -1237.46 to 373.92; I2, 70%; n = 6 studies, 398 patients, 84 children). The high heterogeneity was further explored by sensitivity analysis where exclusion of Heneghan et al and Ferucci et al seem to reduce heterogeneity, but the effect on the pooled estimate was variable.

Differences in 6-MMP/6-TGN Ratio
There was no significant difference in the ratio among the patients who were in biochemical remission and those who were not in remission [WMD, -0.97; 95% CI, -5.77 to 3.84; I2 = 82%; n = 3 studies, 322 patients, 84 children).
The high heterogeneity was further explored using a sensitivity analysis where exclusion of the study by Nguyen et al was found to reduce the heterogeneity, suggesting that the ratio was significantly lower in those with remission than in those who were not.

Weltzsch et al. 2024 (retrospective cohort study) collected data on treatment response and thiopurine metabolites in patients with AIH. In the subgroup analysis of patients with repeated metabolite measurements (N = 146), average 6TGN levels were compared, and patients were stratified according to their respective treatment response into patients in complete biochemical response (CBR) at each time point ("Sustained CBR," N = 51), at none of the time points ("never CBR," N = 49), or patients with inconsistent treatment response ("lost CBR," N = 46)

Correlation of 6TGN levels with treatment response
-In a longitudinal subgroup (N = 146), patients with sustained CBR showed significantly higher average 6TGN levels (median: 260 pmol/0.2 mL) than those who never achieved CBR (153 pmol/0.2 mL; $p < 0.0001$) or those who failed to maintain CBR (181 pmol/0.2 mL; $p = 0.0014$).
-Only 26% of patients with inadequate response had average 6TGN levels above the 225 pmol/0.2 mL cutoff, while 28% of sustained responders remained below this threshold.

-The optimal threshold for predicting sustained response was 6TGN > 222.5 pmol/0.2 mL (AUROC = 0.74), with 76% sensitivity and 78% specificity.
-Among 49 patients who maintained CBR despite subtherapeutic 6TGN levels (<223 pmol/0.2 mL), 80% lost CBR within a median of 1.3 years (IQR: 0.5–2.6).

Association of 6MMP/6TGN Ratio with Treatment Response:
-Patients who never or only transiently achieved complete biochemical response (CBR) had significantly higher 6MMP/6TGN ratios compared to those with sustained CBR:

- Sustained CBR: 2.5 (IQR: 1.5–4.2)
- Never CBR: 4.5 (IQR: 2.1–12.1); $p = 0.04$
- Lost CBR: 7.2 (IQR: 4.0–15.3); $p < 0.0001$

- The optimal cutoff for predicting nonresponse was a 6MMP/6TGN ratio > 5, with an AUROC of 0.71.

Candels et al. 2021 (Retrospective matched cohort study) analyzed the effect of management with thiopurines metabolite levels (personalized medicine) in comparison to management with traditional weight-based dosing without metabolite levels on biochemical response (defined as serum aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and IgG/globulin levels within the normal range) in AIH patients.
In conclusion, **Candels et al. 2021** found that patients with metabolite measurements were more likely to maintain biochemical response within 6-months follow-up compared to those without measurements (77% vs. 60%). This remained true with data analysis based on clinicians who measure metabolites and those who do not (BR at 6 months: 84% vs 64%, p = 0.016).

In summary, the studies by Bolia et al. (2021), Candels et al. (2021), and Weltzsch et al. (2024) provide consistent evidence that the monitoring of thiopurine metabolites plays a relevant role in guiding thiopurine therapy in AIH.
The meta-analysis by Bolia et al. (2021) demonstrated that patients in biochemical remission had significantly higher 6-TGN levels. This effect was particularly evident in the subgroup of children (see separate GRADE assessment for the pediatric subgroup). This observation was confirmed by Weltzsch et al. in a cohort with repeated metabolite measurements, where patients with sustained biochemical remission showed markedly higher average 6-TGN concentrations.
Moreover, an unfavorable metabolite ratio (6-MMP/6-TGN > 5) was associated with treatment failure. While Bolia et al. did not observe a significant difference in the 6-MMP/6-TGN ratio in the overall pooled analysis, sensitivity analyses indicated that the ratio was significantly lower in those with remission than in those who were not. Weltzsch et al., however, provided clear evidence that patients with absent or unstable treatment response had significantly higher 6-MMP/6-TGN ratios.
In addition, the study by Candels et al. showed that therapeutic drug monitoring of thiopurine metabolites was associated with improved treatment outcomes.

Since the studies analyzed are observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, imprecision, indirectness or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'Biochemical remission' was rated as LOW (⨁⨁⨀⨀).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 2.5 Outcome "Biochemical remission" (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Bolia et al. 2021 (Systematic review)	Not serious	Patient with AIH	Thiopurine metabolite levels	The exposure group included cases of AIH in biochemical remission. Controls were cases of AIH not in remission.	Biochemical remission	Not serious	Overall included patients: 570	**Differences in 6-TGN Levels** This analysis included a total of 409 patients (95 children) with AIH. There were 442 metabolite measurements; of which, 316 were in remission and 126 were not in remission. Mean 6-TGN levels were significantly higher among patients in biochemical remission than in those who were not, with a pooled difference of 15.67 pmol/8x10^8 red blood cells (RBC) (95% CI, 6.68– 24.66; I2 = 7%; n = 7 studies). The difference was higher in the pediatric age subgroup (WMD, 56.11 pmol/8x10^8 RBC; 95% CI, 13.60–98.62; I2 = 0%; n = 3 studies) than in the adult subgroup (WMD, 13.77 pmol/8x10^8 RBC; 95% CI, 4.58–22.97; I2 = 0%; n = 4 studies). **Differences in 6-MMP Levels** Six studies (398 patients, 84 children) were included in this analysis. It included 431 metabolite measurements — 309 in remission and 122 not in remission. There was no significant difference in the 6-MMP levels in the 2 groups (WMD, -431.77 pmol/8x10^8 RBC; 95% CI, -1237.46 to 373.92; I2, 70%; n = 6 studies). The high heterogeneity was further explored by sensitivity analysis where exclusion of Heneghan et al and Ferucci et al seem to

								reduce heterogeneity, but the effect on the pooled estimate was variable. **Differences in 6-MMP/6-TGN Ratio** Three studies with 322 patients [260 metabolite measurements (189 in remission), 84 children] were included in this analysis. There was no significant difference in the ratio among the patients who were in biochemical remission and those who were not in remission [WMD, -0.97; 95% CI, -5.77 to 3.84; I2 = 82%; n = 3 studies). The high heterogeneity was further explored using a sensitivity analysis where exclusion of the study by Nguyen et al was found to reduce the heterogeneity, suggesting that the ratio was significantly lower in those with remission than in those who were not
Weltzsch et al. 2024	Serious [1]	Patients with AIH (Multicenter international study)	Target range of thiopurine metabolites	Comparison between responder and non-responder	Complete biochemical response (CBR) (CBR was defined as normalization of serum transaminases and IgG in accordance with current guidelines)	Not serious	146 patients with measurements over 4 years ("Sustained CBR," N = 51), at none of the time points ("never CBR," N = 49), or patients with inconsistent treatment	Correlation of 6TGN levels with treatment response -In a longitudinal subgroup (N = 146), patients with sustained CBR showed significantly higher average 6TGN levels (median: 260 pmol/0.2 mL) than those who never achieved CBR (153 pmol/0.2 mL; $p < 0.0001$) or those who failed to maintain CBR (181 pmol/0.2 mL; $p = 0.0014$). -Only 26% of patients with inadequate response had average 6TGN levels above the 225 pmol/0.2 mL cutoff, while 28% of sustained responders remained below this threshold.

							response ("lost CBR," N = 46)	-The optimal threshold for predicting sustained response was 6TGN > 222.5 pmol/0.2 mL (AUROC = 0.74), with 76% sensitivity and 78% specificity. -Among 49 patients who maintained CBR despite subtherapeutic 6TGN levels (≥223 pmol/0.2 mL), 80% lost CBR within a median of 1.3 years (IQR: 0.5–2.6). Association of 6MMP/6TGN Ratio with Treatment Response: -Patients who never or only transiently achieved complete biochemical response (CBR) had significantly higher 6MMP/6TGN ratios compared to those with sustained CBR: • Sustained CBR: 2.5 (IQR: 1.5–4.2) • Never CBR: 4.5 (IQR: 2.1–12.1); p = 0.04 • Lost CBR: 7.2 (IQR: 4.0–15.3); p < 0.0001 - The optimal cutoff for predicting nonresponse was a 6MMP/6TGN ratio > 5, with an AUROC of 0.71.
Candels et al. 2021	Not serious[2]	Patients with AIH in Denmark	Management with thiopurine metabolite levels (personalised medicine)	Management with traditional weight-based dosing without metabolite level	Biochemical response (defined as serum aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and IgG/globulin	Not serious	Patients managed with thiopurine metabolite levels: n = 109 Patients managed with traditional	Patients with metabolite measurements were more likely to maintain BR within 6-month follow-up compared to those without measurements (77% vs. 60% respectively, p = 0.008), despite similar risk profiles between groups. This remained true with data analysis based on clinicians who measure metabolites and those who do not (BR at 6 months: 84% vs. 64%, p = 0.016).

					levels within the normal range)		weight-based dosing without metabolite level n = 105	
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Biochemical remission	Not serious[3]	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊖⊖	LOW*						

Literature:

- **Bolia, Rishi. Systematic Review and Meta-Analysis of Thiopurine Metabolite Levels and Biochemical Remission in Autoimmune Hepatitis. Therapeutic drug monitoring. 43. . 2021**
- **Candels, Lena S. Towards personalised medicine in autoimmune hepatitis: Measurement of thiopurine metabolites results in higher biochemical response rates. Journal of hepatology. 75. . 2021**
- **Weltzsch, J. P. et al. Optimizing thiopurine therapy in autoimmune hepatitis: A multicenter study on monitoring metabolite profiles and co-therapy with allopurinol. Hepatology. 80. 1026-1040. 2024**

Footnotes:

*****Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] Serious risk of bias due to 0 stars in the comparability domain of the New Castle Ottawa Scale (NOS), because no adjustment of confounding factors was performed.

[2] A referral bias exists regarding the study of Candels et al. 2021 in relation to disease severity in this study. In this study, those who had metabolite testing therefore had more severe or difficult-to-treat disease which warranted referral to a specific clinician with disease expertise (MAH). This was evidenced by higher prednisolone doses and number of patients on double/triple immunosuppression in the metabolite group compared to the non-metabolite group. Conversely, patients without metabolite driven care were more likely to have stable disease at the outset, requiring lower corticosteroid doses with more patients on AZA/ MP monotherapy. This may reflect a less aggressive disease phenotype and explain the physician's confidence in not requesting metabolite levels. To counterbalance the existing bias, outcomes based on 1 clinician (MAH) performing metabolite levels and clinicians who never tested metabolite levels were also analysed.

[3] Although Weltzsch et al. showed a high risk of bias due to the lack of adjustment for confounders, no overall downgrading for risk of bias was performed, as most of the studied patient population originated from studies with a low risk of bias.

Pediatric Patients

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Biochemical remission

The **systematic review and meta-analysis of Bolia et al. 2021** compares the mean concentration of thiopurine metabolites between patients with AIH in biochemical remission and those not in remission. A total of 7 studies, including 570 patients, met the inclusion criteria. Among these patients, a total of 442 metabolite measurements from 409 patients (95 children) were available for analysis.

Differences in 6-TGN Levels

Bolia: Mean 6-TGN levels were significantly higher among patients in biochemical remission than in those who were not, with a pooled difference of 15.67 pmol/8x10^8 red blood cells (RBC) (95% CI, 6.68– 24.66; I2 = 7%; n = 7 studies 409 patients, 95 children).
The difference was higher in the pediatric age subgroup (WMD, 56.11 pmol/8x10^8 RBC; 95% CI, 13.60–98.62; I2 = 0%; n = 3 studies) than in the adult subgroup (WMD, 13.77 pmol/8x10^8 RBC; 95% CI, 4.58–22.97; I2 = 0%; n = 4 studies).

Kaps-Kopiec et al. 2023 (Cohort study) investigates the relationship between the AZA active metabolite 6-TG and both the biochemical and histological remission outcomes in 44 pediatric AIH patients. In the analyses performed, no significant differences were found between patients in remission and patients not in remission. The authors conclude that there is no statistical relationship between the AZA/6-TG levels of biochemical remission in pediatric patients.

In summary, Bolia et al. 2021 found in their meta-analysis a significantly higher mean 6-TGN level in patients in biochemical remission, with the effect being particularly pronounced in the pediatric subgroup.
In contrast, Kaps-Kopiec et al., in their cohort study of 44 pediatric AIH patients, found no statistically significant association between 6-TGN levels and remission.

Since the studies analyzed are observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

We withdrew the previous downgrading for imprecision, as a sufficiently large patient population is now available for this analysis. Nevertheless, we downgraded for inconsistency, as no consistent effect was observed across the two studies. No downgrades were performed due to indirectness, risk of bias or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'Biochemical remission for pediatric patients' was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 2.5 Outcome "Biochemical remission_pediatric population" (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Bolia et al. 2021 (Systematic review)	Not serious	Patient with AIH	Thiopurine metabolite levels	The exposure group included cases of AIH in biochemical remission. Controls were cases of AIH not in remission.	Biochemical remission	Not serious	Overall included patients: 570	**Differences in 6-TGN Levels** This analysis included a total of 409 patients (95 children) with AIH. There were 442 metabolite measurements; of which, 316 were in remission and 126 were not in remission. Mean 6-TGN levels were significantly higher among patients in biochemical remission than in those who were not, with a pooled difference of 15.67 pmol/8x10^8 red blood cells (RBC) (95% CI, 6.68– 24.66; I2 = 7%; n = 7 studies). The difference was higher in the pediatric age subgroup (WMD, 56.11 pmol/8x10^8 RBC; 95% CI, 13.60–98.62; I2 = 0%; n = 3 studies) than in the adult subgroup (WMD, 13.77 pmol/8x10^8 RBC; 95% CI, 4.58–22.97; I2 = 0%; n = 4 studies)
Kaps-Kopiec et al. 2024	Not serious NOS 7/9, Retrospective cohort study	Patients (pediatric) with AIH in Poland, treated with AZA/PRED	6-TG level	-	Biochemical remission, histological remission	Serious	44 pediatric patients; Variant A: 6-TG level measured at the same time as the ALT level	The sample size in variant A was 114 (90 observations in remission and 24 without remission). The correlation of 6-TG and ALT was –0.04 but was not statistically significant (p-value of 0.68). The mean 6-TG was 174.9 pmol/8 × 10^8 RBC in the population with active disease and 218.6 pmol/8 × 10^8 RBC in the population with remission. AUC associated with the ROC curve was 0.62.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**

Biochemical remission	Not serious	Serious[1]	Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW			

Literature:

- **Bolia, Rishi. Systematic Review and Meta-Analysis of Thiopurine Metabolite Levels and Biochemical Remission in Autoimmune Hepatitis. Therapeutic drug monitoring. 43. . 2021**
- **Kaps-Kopiec, D. et al. The relationship between 6-thioguanine levels and remission outcomes in children with autoimmune hepatitis. Single center experience. Clin Exp Hepatol. 9. 115-121. 2023**

Footnotes:

*****Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] We downgraded for inconsistency, as no consistent effect was observed across the two studies.

U2025_PICO 2.7

Population: AIH patient at first diagnosis (treatment naive)
Intervention: Induction of remission with low-dose Prednisolone (≥0.5mg/kg bodyweight)
Comparison: Induction of remission with high-dose Prednisolone (>0.5mg/kg bodyweight)
Outcome: Rate of biochemical remission, Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
There are three studies available for PICO question 2.7**.** Those are the systematic review and meta-analysis of Zhang et al. 2019 and the individual studies of Pape et al. 2019, a retrospective cohort study and Gordon et al. 2022, a retrospective cohort study. The study details are shown in the corresponding evidence table. An update of the systematic literature search was carried out in May 2024. Thereby no new literature was found for this PICO question.
Another update of the systematic literature search was conducted in June 2025. Thereby, the cohort studies of Aggarwal et al. 2025 and Plagiannakos et al. 2024 were identified.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Biochemical remission rate (Systematic review)

- The literature search and screening revealed the systematic review of Zhang et al. 2019 analyzing the outcome 'rate of biochemical remission'. The review analyzed the effect of high-dose glucocorticoids (60mg/d or 1mg/kg/d) and low-dose glucocorticoids (40 to 50 mg/d or 0.5mg/d) on the rate of biochemical remission in AIH patients. The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 1 in a narrative approach. Since most of the included studies were observational, the quality of evidence was rated as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
- The biochemical remission rate in the high dose group was 0.79 (95% CI 0.72, 0.85) and in the low dose group 0.72 (95% CI 0.65, 0.78). The authors found no statistically significant difference for the results regarding children and adults.
- Since there is no direct comparison for high dose vs. low dose we downgraded for indirectness.
- We downgraded one level due to heterogeneity of the remission rates in both groups (I^2 ≥89% in both analyses).
- No downgrades were performed due to risk of bias, imprecision, or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'biochemical remission rate' of the systematic review of Zhang et al. 2019 was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 1: Summary of Findings Table PICO 2.7 Biochemical remission rate

Quality assessment[#]							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design[#]**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Pooled prevalence (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Biochemical remission rate: High dose group (60mg/d or 1mg/kg/d)												
10 studies (1585 participants)	Observational	Not serious	Serious [1]	Serious[2]	Not serious	None	n/a.	n/a.	0.79 (0.72 to 0.85)	n/a.	VERY LOW ⨁⊖⊖⊖	CRITICAL
Biochemical remission rate: Low dose group (40 to 50 mg/d or 0.5mg/d)												
15 studies (1720 participants)	RCT + Observational	Not serious	Serious[1]	Serious[2]	Not serious	None	n/a.	n/a.	0.72 (0.65 to 0.78)	n/a.	VERY LOW ⨁⊖⊖⊖	CRITICAL

References: Zhang, Chi Wu, Shan-Shan Dong, Xiao-Qin Wu, Zhao Zhao, Hong Wang, Gui-Qiang eng Meta-Analysis Systematic Review Medicine (Baltimore). 2019 Dec;98(52):e18313. doi: 10.1097/MD.0000000000018313.

Footnotes:

[#] Because most of the included studies were observational studies (only 3 RCTs included), the certainty of evidence was graded as LOW default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] We downgraded for substantial inconsistency (I^2 ≥89%), which could not be explained through further analyses (subgroup and sensitive analyses)

[2] Indirectness to the PICO question, as the different doses were not compared head-to-head and instead pooled prevalence rates are provided for each dose

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

Endpoint: Biochemical remission rate (normalization of IgG) (individual studies)

- The literature search and screening revealed one observational study analyzing the outcome ‘biochemical remission rate’. The study of Pape et al. 2019 (retrospective cohort study) analyzed the effect of high-dose Prednisolone (≥0.50 mg/kg/day) versus low-dose Prednisolone (<0.50 mg/kg/day) on the rate of biochemical remission in AIH patients. The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 2 in a narrative approach.
- In conclusion, the study of Pape et al. 2019 found that the rate of biochemical remission (normal IgG) by high-dose Prednisolone is similar to the biochemical remission by low-dose Prednisolone after 6 months.
- We downgraded one level due to a wide confidence interval, including positive and negative effects as well (imprecision).
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, indirectness or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘biochemical remission rate’ for the individual study was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 2.7 Outcome "Biochemical remission (normal IgG) (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Pape et al. 2019	Not Serious (NOS 8/9)	AIH Patients from 9 European centers	high-dose group: initial Predniso(lo)ne dose ≥0.50 mg/kg/day	low-dose group: <0.50 mg/kg/day	Biochemical remission (normal IgG) **after 6 months**	Not serious	**In remission:** high-dose group: 63.7% (116/182); low-dose group: 60.5% (52/86), p=0.61.	**aOR: 1.05 (95% CI, 0.59–1.86; P = .88)**
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Biochemical Remission (normal IgG)	Not Serious	Not serious				Not serious	Serious[1]	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

*****Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] Wide confidence interval– including positive and negative effects, therefore we downgraded one level.

Endpoint: Biochemical remission rate (Normalization of serum transaminase (ALT/AST)) (individual studies)

- The literature search and screening revealed two observational studies analyzing the outcome 'normalization of serum transaminase (ALT/AST)'. The study of Pape et al. 2019 (retrospective cohort study) analyzed the effect of high-dose Prednisolone (≥0.50 mg/kg/day) versus low-dose Prednisolone (<0.50 mg/kg/day) on the normalization of serum transaminase (ALT/AST) at 6 months and 1 year in AIH patients. The study of Gordon et al 2022 (retrospective cohort study) analyzed the effect of initial treatment with Prednisolone (30 (2-60) mg/day) versus no treatment with Prednisolone on the ALT values at 1, 3, 6 and 12 months in AIH patients. The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 3 in a narrative approach.
- In conclusion, the study of Pape et al. 2019 found that there is no significant difference in the rate of normalization of serum transaminase (ALT/AST) between high-dose Prednisolone and low-dose Prednisolone after 6 and 12 months. Gordon et al 2022 also found, that serum ALT levels had fallen within normal range in 69% and 76% of the patients after 6 and 12 months, respectively.
- During the 2025 update the cohort studies of Aggarwal et al. 2025 and Plagiannakos et al. 2024 were identified.
- Aggarwal et al. 2025 (retrospective cohort study) compared the efficacy of a low (≤20 mg/day) - versus high-dose (>20 mg/day) prednisolone induction regimen in patients with AIH. Six-month biochemical response rates after propensity score matching were similar between low- and high-dose groups (62.2% vs. 60.0%; p = 0.829).
- Plagiannakos et al. 2024 (retrospective cohort study) analyzed the impact of the starting prednisone dose (≤30 mg vs. >30 mg) on ALT.
- The magnitude of ALT reduction over the course of treatment was not significantly affected by starting prednisone dose, with both groups achieving a 91% decrease after 18 months (p > 0.139).
- In summary, the new evidence supports previous findings that higher starting doses of prednisolone do not provide a statistically significant benefit in normalizing ALT or AST. It should be noted, however, that the newer studies examined doses ranging from ≤20–30 mg/day up to >30 mg/day, whereas earlier studies evaluated higher thresholds (≥0.5 mg/kg/day).
- We downgraded one level due to a wide confidence interval in the studies of Pape et al. 2019 and Gordon et al. 2022, including positive and negative effects as well (imprecision).
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, indirectness or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the individual studies for the endpoint 'Biochemical remission rate normalization of serum transaminase (ALT/AST)' was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

In summary, following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'biochemical remission rate' (Systematic review and individual studies) was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 3: Narrative Summary of Findings PICO 2.7 Outcome 'Normalization of serum transaminases (ALT/AST)' (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Gordon et al. 2022	Not serious (NOS 8/9)	AIH Patients from UK	Initial starting dose 30 (2-60) mg/day Prednisolone	No treatment	ALT values (1, 3, 6 and 12 months)	Not Serious[2]	Treated patients, 1098/1186 (93%).	Among treated patients, 1098/1186 (93%) eventually achieved normal serum ALT values after median (range) 2 (0–135) months. Subsequently, 354 (32%) had at least one relapse (median 1 (1–6)). However, neither subsequent serum ALT values nor the percentage of patients attaining normal values after 3, 6 and 12 months showed links with initial dose.
Pape et al. 2019	Not Serious (NOS 8/9)	AIH Patients from 9 European centers	high-dose group: initial Predniso(lo)ne dose ≥0.50 mg/kg/day	low-dose group: <0.50 mg/kg/day	Normalization of Serum Transaminase (ALT/AST) **at 6 months**	Not serious	high-dose group: 70.5% (n = 198/281); low-dose group: 64.7% (110/170), p= 0.20.	**aOR: 1.21 (95% CI, 0.78–1.87; P = .38)**
Pape et al. 2019	Not Serious (NOS 8/9)	AIH Patients from 9 European centers	high-dose group: initial Predniso(lo)ne dose ≥0.50 mg/kg/day	low-dose group: <0.50 mg/kg/day	Normalization of Serum Transaminase (ALT/AST) **at 1 year**	Not serious	high-dose group: 76.2%; low-dose group: 77.6%; p= 0.77 (data available for 357 patients)	**aOR: 0.87 (95% CI, 0.50–1.50; P = .61)**
Aggarwal et al. 2025	Not serious (NOS 8/9)	AIH patients from India	High-dose (>20 mg/day) prednisolone	Low-dose (≤20 mg/day) prednisolone	Biochemical response (normalisation of ALT /AST)	Serious (Different doses)	High-dose (>20 mg/day) prednisolone (n = 74, after PSM n = 45)	Six-month biochemical response rates were similar between low- and high-dose groups after propensity score matching **(62.2% vs. 60.0%;**

							Low-dose (≤20 mg/day) prednisolone (n = 47, after PSM n = 45)	**p=0.829).** Patients with cirrhosis had lower response rates than those without cirrhosis, with no difference between low- and high-dose prednisolone in either group (18/32, 56.3% versus 25/49, 51.0%, p=0.645) In patients without cirrhosis, there was a non-signifcant trend toward higher response rates in the high-dose group (11/15, 73.3% versus 22/25, 88.0%, p=0.392).
Plagiannakos et al. 2024	Not serious (NOS 8/9)	AIH patients from multiple centers in Canada	Prednisone doses >30 mg/day	Prednisone doses ≤30 mg/day	Mean reductions in serum AL	Not serious	Overall n = 691	Overall rate of ALT decline during the first 18 months of treatment was not significantly impacted by starting prednisone dose, with **both treatment groups showing a 91% decrease in ALT after 18 months (p>0.139)** Patients without cirrhosis at baseline: ALT reduced on average by 87.0% and 87.9% at 6 months for those taking ≤30 mg daily and >30 mg daily, respectively (p = 0.949). Patients with cirrhosis: ALT reduced on average by 82.0% and 83.3% at 6 months for those taking ≤30 mg and >30 mg daily, respectively (p = 0.152)

Overall GRADE appraisal					Other considerations
Normalization of ALT/AST	Not serious	Not serious	Not serious	Serious[1]	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*			

*Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] Wide confidence interval– including positive and negative effects, therefore we downgraded one step

[2] Intervention/comparator dissimilarity could be a kind of indirectness. As the mentioned effects are similar to the effects to the other comparisons, we didn't downgrade here.

Endpoint: Death / liver transplantation (Systematic review)

- The literature search and screening revealed the systematic review of Zhang et al. 2019 analyzing the outcome ‘death / liver transplantation’. The review analyzed the effect of high-dose glucocorticoids (60mg/d or 1mg/kg/d) and low-dose glucocorticoids (40 to 50 mg/d or 0.5mg/d) on the endpoint death or liver transplantation in AIH patients. The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 4 in a narrative approach. Since most of the included studies were observational, the quality of evidence was rated as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
- The endpoint event incidence in the high dose group was 0.03 (95% CI 0.02, 0.04) and in the low dose group 0.01 (95% CI 0.00, 0.01). The authors found no statistically significant difference for the results regarding children and adults.
- Since there is no direct comparison for high dose vs. low dose we downgraded for indirectness.
- No downgrades were performed due to risk of bias, imprecision, inconsistency or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘death / liver transplantation’ of the systematic review of Zhang et al. 2019 was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 4: Summary of Findings Table PICO 2.7 Outcome Death / liver transplantation

Quality assessment[#]							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design[#]**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Endpoint event incidence (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Death / liver transplantation: High dose group (60mg/d or 1mg/kg/d)												
10 studies (1585 participants)	Observational	Not serious	Not serious	Serious[1]	Not serious	None	n/a.	n/a.	0.03 (95% CI 0.02, 0.04)	n/a.	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
Death / liver transplantation: Low dose group (40 to 50 mg/d or 0.5mg/d)												
15 studies (1720 participants)	RCT + Observational	Not serious	Not serious	Serious[1]	Not serious	None	n/a.	n/a.	0.01 (95% CI 0.00, 0.01)	n/a.	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL

References: Zhang, Chi Wu, Shan-Shan Dong, Xiao-Qin Wu, Zhao Zhao, Hong Wang, Gui-Qiang eng Meta-Analysis Systematic Review Medicine (Baltimore). 2019 Dec;98(52):e18313. doi: 10.1097/MD.0000000000018313.

Footnotes:

[#] Because most of the included studies were observational studies (only 3 RCTs included), the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] Indirectness to the PICO question, as the different doses were not compared head-to-head and instead pooled prevalence rates are provided for each dose

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

Endpoint: Death / liver transplantation (individual studies)

- The literature search and screening revealed one observational study analyzing the outcome ‘death / liver transplantation’. The study of Gordon et al 2022 (retrospective cohort study) analyzed the rate of adverse events after ≤ or >0.5 mg/kg/day Prednisolone resp. ≤ or >35 mg Prednisolone/day in AIH patients. The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 5 in a narrative approach.
- In conclusion, the study of Gordon et al 2022 found a **significant** increase in all-cause death after initially high-dose Prednisolone (>35 mg/day or >0.5 mg/kg/day) compared to patients with < 0.5 mg/kg/day Prednisolone.
- During the 2025 update the cohort study of Aggarwal et al. 2025 was identified.
- Aggarwal et al. 2025 (retrospective cohort study) compared the efficacy of a low (≤20 mg/day) - versus high-dose (>20 mg/day) prednisolone induction regimen in patients with AIH. The authors found no statistically significant difference between the groups regarding mortality rate. In decompensated patients, mortality occurred in 19% (11/58): 4 in the low-dose group and 7 in the high-dose group (HR 1.08; 95% CI 0.31–3.73; p = 0.906). Among compensated patients, mortality was 9.4% (6/64): 1 in the low-dose group and 6 in the high-dose group (HR 0.67; 95% CI 0.08–5.81; p = 0.665). Of all deaths, 12 were liver-related and 5 were due to non-liver-related causes.
- The new evidence showed no significant differences between the groups regarding mortality. These findings are consistent with Gordon 2022, in which increased risk was observed only with doses >35 mg/day or >0.5 mg/kg/day. Aggarwal 2025 did not address the >35 mg threshold and therefore cannot confirm or disprove the previous results.

- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, imprecision, indirectness or other considerations.

  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘all-cause death’ for the individual study was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

  The systematic review included more studies and participants. Therefore, we see the focus on the systematic review. Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘death / liver transplantation’ (Systematic review and individual studies) was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 5: Narrative Summary of Findings PICO 2.7 Outcome Death / Liver transplantation (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Gordon et al. 2022	Not serious (NOS 8/9)	AIH Patients from UK	initially receiving >35 mg/day or >0.5 mg/kg/day Prednisolone	< 0.5 mg/kg/day Prednisolone	All-cause death	Not serious	All patients N= 1267 ≤ or >0.5 mg/kg/day: n= 710 ≤ or >35 mg/day: n = 1084	≤ or >0.5 mg/kg/day: **HR 2.59 (1.39–4.84), p =.001** ≤ or >35 mg/day: **HR 2.22 (1.48–3.31) p = .005**
Aggarwal et al. 2025	Not serious (NOS 8/9)	AIH patients from India	High-dose (>20 mg/day) prednisolone	Low-dose (≤20 mg/day) prednisolone	Mortality	Serious (Different doses)	High-dose (>20 mg/day) prednisolone (n = 74, after PSM n = 45) Low-dose (≤20 mg/day) prednisolone (n = 47, after PSM n = 45)	Eleven decompensated patients died (19%): 4 in the lowdose group and 7 in the high-dose group (HR, 1.08; 95% CI 0.31–3.73; **p = 0.906**). Among compensated patients, 6 patients died (9.4%): 1 in the low-dose group and 6 in the high-dose group (HR, 0.67; 95% CI 0.08–5.81**; p = 0.665)** Of the total deaths, 12 were due to liver-related events, and 5 were from non-liver-related causes.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Death / Liver transplantation	Not serious	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊖⊖	LOW*						

*Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

Endpoint: Adverse events (Systematic review)

- The literature search and screening revealed the systematic review of Zhang et al. 2019 analyzing the outcome ‘adverse events’. The review analyzed the effect of high-dose glucocorticoids (60mg/d or 1mg/kg/d) and low-dose glucocorticoids (40 to 50 mg/d or 0.5mg/d) on the rate of biochemical remission in AIH patients. The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 6 in a narrative approach. Since most of the included studies were observational, the quality of evidence was rated as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
- The glucocorticoid side effect rate in the high dose group was 0.42 [95% CI 0.30, 0.53] and in the low dose group 0.39 [95% CI 0.15, 0.63].
- Since there is no direct comparison for high dose vs. low dose we downgraded for indirectness.
- Substantial heterogeneity was found for both analyses, therefore we downgraded for inconsistency.
- No downgrades were performed due to risk of bias, imprecision or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘adverse events’ of the systematic review of Zhang et al. 2019 was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 6: Summary of Findings Table PICO 2.7 Outcome Adverse events

Quality assessment[#]							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design[#]**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Glucocorticoid side effect rate (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Adverse events: High dose group (60mg/d or 1mg/kg/d)												
3 studies (1228)	Observational	Not serious	Serious[1]	Serious[1]	Not serious	None	n/a.	n/a.	0.42 (0.30 to 0.53)	n/a.	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
Adverse events: Low dose group (40 to 50 mg/d or 0.5mg/d)												
5 studies (403 participants)	RCT + Observational	Not serious	Serious[1]	Serious[1]	Not serious	None	n/a.	n/a.	0.39 (0.15 to 0.63)	n/a.	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL

References: Zhang, Chi Wu, Shan-Shan Dong, Xiao-Qin Wu, Zhao Zhao, Hong Wang, Gui-Qiang eng Meta-Analysis Systematic Review Medicine (Baltimore). 2019 Dec;98(52):e18313. doi: 10.1097/MD.0000000000018313.

Footnotes:

[#] Because most of the included studies were observational studies (only 3 RCTs included), the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] Indirectness to the PICO question, as the different doses were not compared head-to-head and instead pooled prevalence rates are provided for each dose. Therefore, we downgraded one level.

[2] Substantial heterogeneity was found in both analyses (high dose group I^2 = 79,8%, low dose group I^2 = 96,8%). Therefore, we downgraded one level.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

Endpoint: Adverse events (individual studies)

- The literature search and screening revealed two observational studies analyzing the outcome ‘adverse events’. The study of Pape et al. 2019 (retrospective cohort study) analyzed the adverse event rate after high-dose Prednisolone (≥0.50 mg/kg/day) versus low-dose Prednisolone (<0.50 mg/kg/day). The study of Gordon et al 2022 (retrospective cohort study) analyzed the rate of adverse events after ≤ or >0.5 mg/kg/day Prednisolone resp. ≤ or >35 mg Prednisolone/day in AIH patients. The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 7 in a narrative approach.
- In conclusion, the study of Pape et al. 2019 found a **similar** rate of experienced steroid-related side effects between high-dose prednisolone and low-dose prednisolone. Gordon et al 2022 found that the rate of new onset of diabetes mellitus **is higher** in patients initially receiving >35 mg/day Prednisolone compared to those receiving ≤35 mg/day.
- During the 2025 update the cohort study of Aggarwal et al. 2025 was identified.
- Aggarwal et al. 2025 (retrospective cohort study) compared the efficacy of a low (≤20 mg/day) - versus high-dose (>20 mg/day) prednisolone induction regimen in patients with AIH. Adverse events occurred in 27.7% (13/47) of patients receiving low-dose steroids and 43.2% (32/74) in the high-dose group (p = 0.084). The most frequent adverse events were cosmetic side effects. Other reported events included hyperglycemia, hypertension, infections, glaucoma, depression, avascular necrosis of the hip, proximal myopathy, and tremors. Among patients with cirrhosis, steroid-related adverse events were less frequent in the low-dose group (34.4%, 11/32) compared to the high-dose group (44.9%, 22/49), although this difference did not reach statistical significance (p = 0.346).
- The new data support the previous trend that higher doses of prednisolone tend to be associated with more adverse effects, although the differences are often not statistically significant. However, it should be noted that the definition of high versus low dosage in the study by Aggarwal et al. (2025) differs from that used in the PICO question and in the studies evaluated so far.
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, imprecision, indirectness or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘adverse events’ for the individual studies was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

The systematic review included more studies and participants. Therefore, we see the focus on the systematic review. Therefore, following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘adverse events’ (Systematic review and individual studies) was rated as VERY LOW (⊕⊕⊕⊖).

Table 7: Narrative Summary of Findings PICO 2.7 Outcome Adverse events (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Gordon et al. 2022	Not serious (NOS 8/9)	AIH Patients from UK	initially receiving >35 mg/day Prednisolone	receiving ≤35 mg/day Prednisolone	Adverse events_rate of new onset diabetes mellitus (NODM)	Not serious	>35 mg/day n = 434/1267 ≤35 mg/day n = 655/1267	Rate of NODM was 4.4% overall, after 5 (1–94) months, and was higher in those initially receiving >35 mg Prednisolone/day compared to those receiving ≤35 mg/day **6.5% vs. 3.5% p = .03 χ2**.
Pape et al. 2019	Not Serious (NOS 8/9)	AIH Patients from 9 European centers	high-dose group: initial predniso(lo)ne dose ≥0.50 mg/kg/day	low-dose group: <0.50 mg/kg/day	Adverse events	Not serious	high-dose group: 281/451 (62.3%) low-dose group: 170 (37.7%).	18.8% of patients in the low-dose group experienced steroid-related side effects during the first year of therapy compared with 21.3% of patients in the high-dose group; p=0.56. **18.1% vs. 21.3%, p=.56**
Aggarwal et al. 2025	Not serious (NOS 8/9)	AIH patients from India	High-dose (>20 mg/day) prednisolone	Low-dose (≤20 mg/day) prednisolone	Adverse events	Serious (Different doses)	High-dose (>20 mg/day) prednisolone (n = 74, after PSM n = 45) Low-dose (≤20 mg/day) prednisolone (n = 47, after PSM n = 45)	**Adverse events occurred in 13/47 (27.7%) patients in the low-dose group and 32/74 (43.2%) in the high-dose group (p=0.084).** Cosmetic side effects were the most common. Other adverse events included hyperglycemia, hypertension, infection, glaucoma, depression, avascular necrosis of the hip, proximal myopathy and tremors. Among patients with cirrhosis, incidence of steroid-related side effects was

								less in low-dose (11/32, 34.4%) compared to high-dose (22/49, 44.9%) group, although the difference was not statistically signifcant (p=0.346).
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Not serious	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊖⊖	LOW*						

*Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

U2025_PICO 2.12

Population: AIH patient
Intervention: Increased transaminases (AST/GOT and ALT/GPT)
Comparison: Increased IgG, increased IgG + increased transaminases (AST/GOT and ALT/GPT)
Outcome: Transplant-free survival, fibrosis progression

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed the individual studies of Biewenga et al. 2022 (Cohort study), Choi et al. 2019 (Cohort study) and Plagiannakos et al. 2024 (multicenter cohort study).
The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint Transplant-free survival

- **Biewenga et al. 2022** evaluated the association of aminotransferases (AST and ALT) and IgG during treatment with long-term transplant-free survival in 301 mainly adult patients with AIH type 1. The type of treatment is not further specified.
- As specified in the Summary of Findings (SoF)-table 1, higher AST during treatment was independently from age, AST at diagnosis and liver cirrhosis associated with worse transplant-free survival. IgG at 6 or 12 months was not associated with long-term transplant-free survival.
- **Plagiannakos et al. 2024** analysed how ALT levels at 6 months affect the long-term outcome of 691 adult patients with AIH during therapy with prednisone. The patients received different doses of prednisone. However, the different doses had no significant effect on ALT levels after 6 months.
- Regarding the endpoint of interest „transplant-free survival " a **composite endpoint „Clinical-event-free survival "** was analysed, including liver transplantation. Since this composite endpoint includes other factors e.g. ascites, variceal bleeding…, we see potential for a certain degree of indirectness here, which must be considered when interpreting the data.
- Based on the available data, a higher ALT value after 6 months is associated with a higher risk of a clinical event (HR 1.73, 95% CI 1.14–2.63), regardless of age and baseline cirrhosis status. In contrast, IgG levels are not associated with an increased risk of clinical events.
- **Choi et al. 2019** analysed the impact of complete biochemical response (CBR) vs biochemical response (BR) on long-term clinical outcomes in 291 adult AIH patients (median age 55.1 yrs). Majority of patients received a combination of prednisolone and azathioprine for remission induction.
- The analysis shows that the incidence of liver transplantation is lowest in patients with CBR (frequency of liver transplants: 0.48/100 PYs), followed by patients with BR (0.59/100 PYs) and patients without remission (5.52/100 PYs).
- Since both CBR and BR are defined as normal serum ALT values, it can be concluded that normal serum ALT values positively correlate with a reduced transplantation rate. The serum IgG value, on the other hand, does not appear to have any influence (HR 1.03 (0.50-2.12), p = 0.93).
- Based on total liver-related adverse events, individuals with late CBR, BR and non-responders have a higher risk of liver-related adverse events than individuals with early CBR (aHRs of 2.91 (95% CI, 1.14-7.43), 2.48 (1.00-6.11) and 23.39 (6.24-87.72)).

In summary all studies indicate that higher AST-level during treatment result in higher risk of liver transplantation resp. clinical event. AST was examined in one of the three studies, showing a similar correlation to that for ALT. Regarding IgG levels, the available studies do not indicate any correlation between IgG levels and a changed risk of transplant-free survival.

- Since all the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see table 1).
- The studies by Plagiannakos et al. 2024 and Choi et al. 2019 are somewhat indirect regarding the outcome of interest, as they do not directly or exclusively examine the endpoint of transplant-free survival. However, we assume that the selected composite endpoints and the adverse

events summarized therein indicate an equally unfavorable course as expected by the outcome. Therefore, we have currently refrained from downgrading due to indirectness.

- No downgrades were performed due to Risk-of-bias, inconsistency, imprecision or other considerations.
- **Consequently, we rated the quality of evidence for the Outcome ‘Transplant-free survival’ as LOW (⊕⊕⊖⊖).**

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 2.12 Outcome "Transplant free survival"

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effect
			Population	Intervention	Comparison	Outcome	
Biewenga et al. 2022	Cohort study	Not serious (NOS 9/9 stars)	Patients with autoimmune hepatitis (AIH) receiving treatment to induce remission (n= 301, including 27 pediatric)	Assessment of ALT, AST, IgG serum level at 6, 12, 24 and 36 months after therapy induction	-	Transplant-free survival (mortality or liver transplantation)	**Transplant-free survival estimate** was 83.2% (95% CI, 78.0%– 88.4%) after 10 years of follow-up. In multivariate analysis, AST at 12 months (HR, 2.11; p < 0.001) was a significant predictor for mortality or liver transplantation. And also, at 6 months (HR, 2.61; p = 0.001), 24 months (HR, 2.93; p = 0.003), and 36 months (HR, 3.03; p = 0.010). Univariant analysis: Patients with AST and ALT below the ULN[1] at 12 months had lower risk of mortality or liver transplantation compared with patients with AST and ALT 1–2.5 or more than 2.5 ULN (ALT HR 1.56 (1.07-2.28), p = .02; AST HR 1.86 (1.39-2.51) p < .001). IgG at diagnosis or at 12 months was not associated with mortality or liver transplantation (HR, 0.92; p =.67; and HR, 1.30; p = .53).
Plagiannakos et al. 2024	Multicentre Cohort study	Not serious (NOS 8/9 stars)	Adult individuals with AIH (n= 691) receiving prednisone to induce remission	Assessment of ALT, AST, IgG serum level at 6, 12 and 18 months after therapy induction		Clinical event-free survival (CEFS); composite endpoint including liver transplantation and death	Multivariate analysis (risk of clinical event-free survival): - **Elevated ALT** (at 6 months, by 10%): HR 1.08, 95% CI 1.01-1.15, p = 0.034 - Cirrhosis at diagnosis: HR 3.47 (2.32-5.18), p < 0.001 - elevated IgG (by 10%): HR 0.99 (0.93-1.06), p = 0.817

Choi et al. 2019	Retrospective Cohort study	Not serious (NOS 8/9 stars)	Adult individuals with AIH (n= 291) receiving prednisone and azathioprine to induce remission	CBR (defined as normal serum ALT and IgG levels)	BR (normal serum ALT levels without normalization of IgG level during follow-up)	Liver transplantation, liver-related adverse events	In total eleven patients received liver transplant. - Among them, **seven achieved CBR** and **two achieved BR**; the other two patients did not achieve remission before liver transplantation. The annual occurrence of liver transplant was: - CBR: 0.48/100 PYs, - BR: 0.59/100 PYs and - non-remission: 5.52/100 PYs Predictive factors (multivariate analysis) liver-related adverse events: - Early CBR 1 (Reference); - Late CBR HR 2.91 (1.14-7.43), p = 0.03; - BR HR 2.48 (1.00-6.11), p = 0.047; - Non-resp. HR 23.39 (6.24 – 87.72), p < 0.001.

Overall GRADE appraisal					
Outcome	**Overall risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**
Transplant-free survival	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious
GRADE Quality of Evidence*: LOW (⊕⊕⊖⊖)					

References:

- **Biewenga, M. et al**. Aminotransferases During Treatment Predict Long-Term Survival in Patients With Autoimmune Hepatitis Type 1: A Landmark Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 20. 1776-1783.e4. 2022
- **Plagiannakos, C. G.** et al. Treatment response and clinical event-free survival in autoimmune hepatitis: A Canadian multicentre cohort study. J Hepatol. 81. 227-237. 2024
- **Choi, J. et al.** Long-term clinical outcomes in patients with autoimmune hepatitis according to treatment response in Asian country. Liver Int. 39. 985-994. 2019

Foot notes:

* Since the majority of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria

[1] ULN: Upper limit of normal

Endpoint Fibrosis progression

- **Choi et al. 2019** analysed the impact of complete biochemical response (CBR) vs biochemical response (BR) on long-term clinical outcomes in 291 adult AIH patients (median age 55.1 yrs). Majority of patients received a combination of prednisolone and azathioprine for remission induction.
- Regarding fibrosis progression, the analyzed fibrosis scores (FIB-4, ALBI and APRI) decreased significantly after treatment initiation. However, no significant difference could be found between individuals who achieved CBR and individuals who achieved BR.
- Since both CBR and BR are defined as normal serum ALT values, based on these data's no correlation between ALT level and fibrosis progression can be concluded.

- Since the majority of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see table 2).
- No downgrades were performed due to risk of bias, indirectness, inconsistency, imprecision or other considerations.

- **Consequently, we rated the quality of evidence for the Outcome 'Fibrosis progression' as LOW (⊕⊕⊖⊖).**

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 2.12 Outcome "Fibrosis progression"

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effect
			Population	Intervention	Comparison	Outcome	
Choi et al. 2019	Retrospective Cohort study	Not serious (NOS 8/9 stars)	Adult individuals with AIH (n= 291) receiving prednisone and azathioprine to induce remission	CBR (defined as normal serum ALT and IgG levels)	BR (normal serum ALT levels without normalization of IgG level during follow-up)	Fibrosis scores	- FIB-4 index significantly decreased after treatment initiation (p = 0.001), but did not significantly differ between patients who achieved CBR and those who achieved BR (p = 0.15). - ALBI and APRI also significantly decreased over the treatment period, both before and after adjustment of fixed variables (p = 0.001 for both), but did not significantly differ between patients who achieved CBR and those who achieved BR (p = 0.24 for ALBI and p = 0.06 for APRI)

Overall GRADE appraisal					
Outcome	**Overall risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**
Adverse events	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious
GRADE Quality of Evidence*: LOW (⊕⊕⊖⊖)					

References:

- **Choi, J. et al.** Long-term clinical outcomes in patients with autoimmune hepatitis according to treatment response in Asian country. Liver Int. 39. 985-994. 2019

Foot notes:
* Since the majority of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria

U2025_PICO 7.1

Population: IgG4-associated Cholangitis
Intervention: Immunosuppressive therapy with azathioprine/MMF or B-cell mediated therapy (anti CD20, anti CD19)
Comparison: Steroid monotherapy
Outcome: Death, Liver Transplantation, Relapse rate

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed the systematic review (SR) with META-Analysis (META) of Lanzillotta et al. 2021, as well as the individual study of Stone et al. 2025 (randomized controlled trial, RCT).
The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint Relapse rate

- **The SR with META of Lanzilotta et al. 2022** evaluated the effect of rituximab treatment on patients with pancreato-biliary IgG4-related disease (RD) and included 7 retrospective studies in their evaluations. **Rituximab** was infused in two doses of 1g 15 days apart in all the studies but one in which rituximab was administered in four weekly doses of 375 mg/m^2. The studies were performed in Europe and USA and included 101 adult patients (range 54-66 years, median age 59y).
- As specified in the Summary of Findings (SoF)-table 1, in total 18 (0f 101) patients experienced relapse after rituximab treatment; the pooled relapse rate was 21.9% (95% CI 10.5 – 40.3).

Due to the lack of a control group in the studies included in the META of Lanzillotta et al. 2022, it is difficult to classify the observed relapse rate. The pooled relapse rate is 21.9%. The authors refer to a high remission rate after treatment with rituximab (even without a control group).

- Since the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see table 1).
- Due to the missing control group, the impact of the results is limited and indirect to the stated PICO-question. Therefore, we downgraded one level due to indirectness.
- No downgrades were performed due to Risk-of-bias, inconsistency, imprecision or other considerations.

- **Consequently, we rated the quality of evidence for the Outcome 'Relapse rate after rituximab treatment' as VERY LOW (⊕⊕⊖⊖).**

- **Stone et al. 2024** analysed the effect of **inebilizumab i**nfusions (300 mg, day 1, 15 and week 26) on disease flare in 135 patients with active IgG4-RD. Most of the included patients were men (mean age 58.2 years). Trial participants are patients with IgG4-RD not restricted to patients with IgG4-related cholangitis (organs involved included pancreas, lymph nodes, submandibular glands, lacrimal glands, kidney, bile ducts and lung).
- After inebilizumab treatment, in 7 patients disease fares were experienced, compared to 40 patients receiving placebo treatment. A risk reduction of 87% was found with inebilzumab tretament as compared with placebo (HR, 0.13; 95% CI 0.06 to 0.28).

The data from Stone's study revealed that treatment with inebilizumab leads to a significant reduction in the risk of disease flares. However, as indicated above, individuals with IgG4-associated cholangitis are not exclusively included. We cannot state for certain whether the data are therefore somewhat indirect in relation to the PICO question. Based on the authors' statement that the disease in question is one for which "multi-organ involvement is typical," we assume that the study is sufficiently relevant and abstain from downgrading it due to indirectness.

- Since the study is a RCT, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 1).
- No downgrades were performed due to Risk-of-bias, inconsistency, imprecision, indirectness or other considerations.
- **Consequently, we rated the quality of evidence for the Outcome 'Relapse-rate after inebilizumab treatment' as HIGH (⊕⊕⊕⊕).**

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 7.1 Outcome "Relapse rate"

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effect
			Population	Intervention	Comparison	Outcome	
Lanzillotta et al. 2021	SR (7 retrospective cohorts)	Not serious	101 Patients with pancreato-biliary IgG4-RD (n= 76 males)	Rituximab (infused in two doses of 1g 15 days apart in all the studies but one in which rituximab was administered in four weekly doses of 375 mg/m^2).	-	Relapse rate	Eighteen patients experienced relapses in the follow up period with a median time to relapse of 10 months (range 6-18 months). The pooled estimate of relapse rate was 21.9% (95%CI 10.5-40.3) with moderate heterogeneity (I^2 = 51%).
Stone et al. 2025	RCT	Not serious (ROB1 low)	Adult individuals with IgG4RD (n= 135)	Inebilizumab (300-mg intravenous infusions on days 1 and 15 and week 26) for a 52-week treatment period	Placebo	Risk of disease flare	Patients with disease flares: - Inebilizumab n= 7 - Placebo n= 40 - HR 0.13 (95% CI 0.06 - 0.28) And there was a substantial delay in the time to disease flare with inebilizumab as compared with placebo.

Overall GRADE appraisal					
Outcome	**Overall risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**
Relapse rate	Not serious	Not serious	Serious[1]	Not serious	Not serious
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊖⊖⊖) for Rituximab treatment					
Relapse rate	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious
GRADE Quality of Evidence: High (⊕⊕⊕⊕) for Inebilizumab treatment**					

References:

- **Lanzillotta, M. et al. Efficacy and safety of rituximab for IgG4-related pancreato-biliary disease: A systematic review and meta-analysis. Pancreatology. 21. 1395-1401. 2021; includes the studies:**
    - Campochiaro C. et al. Long-term efficacy of maintenance therapy with Rituximab for IgG4- related disease. Eur J Intern Med 2020;74:92e9.
    - Della-Torre E. et al. Efficacy and safety of rituximab biosimilar (CT-P10) in IgG4-related disease: an observational prospective open-label cohort study. Eur J Intern Med 2021. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.12.006.
    - Wallace ZS. et al. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab. Rheumatology 2016;55:1000e8.
    - Karadag O. et al. The clinical features and outcomes of Turkish patients with IgG4-related disease:a single-center experience. Turk J Med Sci 2017;47:1307e14.
    - Fernandez-Codina A. et al. Treatment and outcomes in patients with IgG4-related disease using the IgG4 responder index. Joint Bone Spine 2018;85:721e6.
    - Majumder S. et al. Rituximab maintenance therapy reduces rate of relapse of pancreaticobiliary immunoglobulin G4-related disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16:1947e53.
    - Soliman H. et al. Risk factors and treatment of relapses in autoimmune pancreatitis: rituximab is safe and effective. United European Gastroenterol J 2019;7:1073e83. https://doi.org/10.1177/2050640619862459
- **Stone, J. H. et al. Inebilizumab for Treatment of IgG4-Related Disease. N Engl J Med. 392. 1168-1177. 2025**

.**Foot notes:**
* Since the majority of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria
** Since the majority of the included studies were RCT, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria
[1] Indirectness: no control group (-1)

Endpoint Adverse events

- **The SR with META of Lanzilotta et al. 2022** evaluated the effect of rituximab treatment on patients with pancreato-biliary IgG4-related disease (RD) and included 7 retrospective studies in their evaluations. Rituximab was infused in two doses of 1g 15 days apart in all the studies but one in which rituximab was administered in four weekly doses of 375 mg/m^2. The studies were performed in Europe and USA and included 101 adult patients (range 54-66 years, median age 59y).
- As specified in the Summary of Findings (SoF)-table 2, Fourteen patients (14%) experienced AEs for a total number of 19 AEs reported in the analysed cohort.

Due to the lack of a control group in the studies included in the META of Lanzillotta et al. 2022, it is difficult to classify the observed adverse events rate.

- Since the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see table 1).
- Due to the missing control group, the impact of the results is limited and indirect to the stated PICO-question. Therefore, we downgraded one level due to indirectness.
- No downgrades were performed due to Risk-of-bias, inconsistency, imprecision or other considerations.

- **Consequently, we rated the quality of evidence for the Outcome 'Adverse events after rituximab treatment' as VERY LOW (⊕⊕⊖⊖).**

- **Stone et al. 2024** analysed the effect of **inebilizumab i**nfusions (300 mg, day 1, 15 and week 26) on disease flare in 135 patients with active IgG4-RD. Most of the included patients were men (mean age 58.2 years). Trial participants are patients with IgG4-RD not restricted to patients with IgG4-related cholangitis (organs involved included pancreas, lymph nodes, submandibular glands, lacrimal glands, kidney, bile ducts and lung).
- After inebilizumab treatment, no significant differences were found between patients treated with inebilizum or placebo regarding adverse events (97% vs 98%), grade 3 or higher (18% vs 12%) or SAE (18% vs 9%).

- Since the study is an RCT, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 1).
- No downgrades were performed due to Risk-of-bias, inconsistency, imprecision, indirectness or other considerations.

- **Consequently, we rated the quality of evidence for the Outcome 'Adverse events after inebilizumab treatment' as HIGH (⊕⊕⊕⊕).**

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 7.1 Outcome "Adverse events"

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effect
			Population	Intervention	Comparison	Outcome	
Lanzillotta et al. 2021	SR (7 retrospective cohorts)	Not serious	101 Patients with pancreato-biliary IgG4-RD (n= 76 males)	Rituximab (infused in two doses of 1g 15 days apart in all the studies but one in which rituximab was administered in four weekly doses of 375 mg/m^2).	-	Adverse events	The pooled estimate rate of rituximab-related AEs was 25% (95% CI 8.8-53). Fourteen patients (14%) experienced AEs for a total number of 19 AEs reported in the analysed cohort. Adverse events consisted in infusion reactions (8 cases, all G1, except one G2 reaction), infections (9 cases, 6 G2 and 3 G3), hypogammaglobulinemia (1 case, G1), bladder cancer (1 case).
Stone et al. 2025	RCT	Not serious (ROB1 low)	Adult individuals with IgG4RD (n= 135)	Inebilizumab (300-mg intravenous infusions on days 1 and 15 and week 26) for a 52-week treatment period	Placebo	Adverse events	**Total**: 66 participants (97%) in the inebilizumab group and 66 participants (98%) in the placebo group. G**rade 3 or higher** occurred in 12 participants (18%) in the inebilizumab group and 8 participants (12%) in the placebo group, **Serious adverse events** occurred in 12 participants (18%) and 6 participants (9%), respectively. No serious adverse event occurred in more than one participant. No deaths were reported.

Overall GRADE appraisal					
Outcome	**Overall risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**

Adverse events	Not serious	Not serious	Serious[1]	Not serious	Not serious
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊖⊖⊖) for Rituximab treatment					
Adverse events	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious
GRADE Quality of Evidence: High (⊕⊕⊕⊕) for Inebilizumab treatment**					

References:

- **Lanzillotta, M. et al. Efficacy and safety of rituximab for IgG4-related pancreato-biliary disease: A systematic review and meta-analysis. Pancreatology. 21. 1395-1401. 2021; includes the studies:**
  - Campochiaro C. et al. Long-term efficacy of maintenance therapy with Rituximab for IgG4- related disease. Eur J Intern Med 2020;74:92e9.
  - Della-Torre E. et al. Efficacy and safety of rituximab biosimilar (CT-P10) in IgG4-related disease: an observational prospective open-label cohort study. Eur J Intern Med 2021. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.12.006.
  - Wallace ZS. et al. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab. Rheumatology 2016;55:1000e8.
  - Karadag O. et al. The clinical features and outcomes of Turkish patients with IgG4-related disease:a single-center experience. Turk J Med Sci 2017;47:1307e14.
  - Fernandez-Codina A. et al. Treatment and outcomes in patients with IgG4-related disease using the IgG4 responder index. Joint Bone Spine 2018;85:721e6.
  - Majumder S. et al. Rituximab maintenance therapy reduces rate of relapse of pancreaticobiliary immunoglobulin G4-related disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16:1947e53.
  - Soliman H. et al. Risk factors and treatment of relapses in autoimmune pancreatitis: rituximab is safe and effective. United European Gastroenterol J 2019;7:1073e83. https://doi.org/10.1177/2050640619862459
- **Stone, J. H. et al. Inebilizumab for Treatment of IgG4-Related Disease. N Engl J Med. 392. 1168-1177. 2025**

. .**Foot notes:**
* Since the majority of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria
** Since the majority of the included studies were RCT, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria
[1] Indirectness: no control group (-1)

4. Evidenztabellen

PICO 1.4

AIH OR PBC OR PSC patient
Intervention: Transient elastography
Comparison: Liver biopsy
Outcome: Stage of liver fibrosis

Inhalt: *1 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Peta, V. 2025		Diagnostic accuracy study

OXFORD (2011) QUADAS-2: Diagnostic Accuracy Studies: *1 Bewertung(en)*

Peta, V. et al. Diagnostic performance of FibroTest-ActiTest, transient elastography, and the fibrosis-4 index in patients with autoimmune hepatitis using histological reference. World J Hepatol. 17. 104534. 2025		
Study Type	**Population**	**Outcomes/Results**
Evidence level: **Study type:** Diagnostic accuracy study	**Number of patients / samples:** 103 **Inclusion criteria:** Patients diagnosed with AIH or AIH-PBC overlap syndrome who underwent a liver biopsy between 2017 and 2023 at the Moscow Clinical Scientific Center Department of Hepatology and for whom hepatic elastography and laboratory data were available to calculate serum NITs of interest **Exclusion criteria:** 1) Under 18 years old; (2) Concomitant presence of viral HBV or HCV; (3) Positive HIV status; (4) Significant alcohol consumption, defined according to European and American guidelines as more than 20 g/day for females and 30 g/day for males over a period of at least 6 months; and (5) Presence of a hepatic tumor **Patient population:** patients with AIH or AIH-PBC overlap syndrome (median age of the cohort was 53 years, and 86 patients (83%) were female)	**Key outcomes:** Sensitivity, specificity, prevalence, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) **Results:** **Performance of NITs for significant and advanced fibrosis according to the gold standard model and Bayesian LCM** <u>Diagnosis of significant fibrosis (≥ F2)</u> Using liver biopsy as the reference for the diagnosis of significant fibrosis (≥ F2), the sensitivity was 81.5% (95%CI: 69.6-89.7), specificity was 78.9% (95%CI: 62.2-89.9). PPV and NPV were 86.9 (95%CI: 75.2-93.8) and 71.4 (95%CI: 55.2-83.8). <u>Diagnosis of advanced fibrosis (≥ F3)</u> sensitivity and specificity of 84.1% (95%CI: 69.3-92.8) and 72.9% (95%CI: 59.5-83.3). PPV and NPV were 69.8 (95%CI: 55.5-81.3) and 86.0 (95%CI: 72.6-93.7)

	Index test: vibration-controlled transient elastography **Reference test:** Liver biopsy **Blinding:** Index test was performed blinded to histological evaluation	

Methodical Notes
Notes: QUADAS-2 tool for the assement of primary diagnostic accuracy studies. 0 questions(s) were answered with 'no' and considered to be of high risk of bias 0 questions(s) were answered with 'unclear' and considered to be of unclear risk of bias

PICO 2.5

AIH patient under treatment with azathioprine
Intervention: Monitoring of treatment with azathioprine metabolites (6-TGN and 6-MMP)
Comparison: No monitoring of treatment with azathioprine metabolites (6-
TGN and 6- MMP)
Outcome: Rate of biochemical remission OR rate of azathioprinerelated side effects, Survival OR progression of fibrosis // Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G

Inhalt: *2 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Bolia, Rishi 2021	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: 0 critical flaws, 4 non-critical flaws (items 3, 7, 10, 12) Overall quality of evidence: MODERATE	Systematic review and meta-analysis
Weltzsch, J. P. 2024	n/a	Retrospective cohort study

AMSTAR 2: Systematic Reviews: 1 Bewertung(en)

Bolia, Rishi. Systematic Review and Meta-Analysis of Thiopurine Metabolite Levels and Biochemical Remission in Autoimmune Hepatitis. Therapeutic drug monitoring. 43. . 2021			
Overall confidence/Study Types	**P - I - C**	**Outcomes/Results**	**Literature References**
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: 0 critical flaws, 4 non-critical flaws (items 3, 7, 10, 12) Overall quality of evidence: MODERATE **Study type:** Systematic review and meta-analysis **Databases:** PubMed, Scopus, the Cochrane Library, and Google Scholar **Search period:** Inception to July 2020 **Inclusion Criteria:** See details of PICO **Exclusion Criteria:**	**Population:** Participants on any concomitant medication were included irrespective of the type of medication or its dosage. No restriction on participant characteristics was used as an eligibility criterion **Intervention:** The exposure group included cases of AIH in biochemical remission **Comparison:** Controls were cases of AIH not in remission.	**Primary:** serum levels of 6-TGN, 6-MMP, and the 6-MMP/6-TGN ratio **Secondary:** / **Results:** Among these patients, a total of 442 metabolite measurements from 409 patients (95 children) were available for analysis **Differences in 6-TGN Levels** This analysis included a total of 409 patients (95 children) with AIH. There were 442 metabolite measurements; of which, 316 were in remission and 126 were not in remission. Mean 6-TGN levels were significantly higher among patients in biochemical remission than in those who were not, with a pooled difference of 15.67 pmol/8x10^8 red blood cells (RBC) (95%	7 studies included (overall n = 570, (114 males; age range, 3.6 to 90 years; 105 children): Bolia et al.2018, Nguyen et al. 2010, Jannone et al. 2016, Hindorf et al. 2010, Heneghan et al. 2006, Dhaliwal et al. 2012, Ferucci et al. 2011

studies which did not involve patients with AIH, did not focus on thiopurines, did not measure thiopurine metabolites, guidelines, review articles or in vitro studies.		CI, 6.68– 24.66; I2 = 7%; n = 7 studies). The difference was higher in the pediatric age subgroup (WMD, 56.11 pmol/8x10^8 RBC; 95% CI, 13.60–98.62; I2 = 0%; n = 3 studies) than in the adult subgroup (WMD, 13.77 pmol/8x10^8 RBC; 95% CI, 4.58–22.97; I2 = 0%; n = 4 studies). **Differences in 6-MMP Levels** Six studies (398 patients, 84 children) were included in this analysis. It included 431 metabolite measurements — 309 in remission and 122 not in remission. There was no significant difference in the 6-MMP levels in the 2 groups (WMD, -431.77 pmol/8x10^8 RBC; 95% CI, -1237.46 to 373.92; I2, 70%; n = 6 studies). The high heterogeneity was further explored by sensitivity analysis where exclusion of Heneghan et al and Ferucci et al seem to reduce heterogeneity, but the effect on the pooled estimate was variable. **Differences in 6-MMP/6-TGN Ratio** Three studies with 322 patients [260 metabolite measurements (189 in remission), 84 children] were included in this analysis. There was no significant difference in the	

		ratio among the patients who were in biochemical remission and those who were not in remission [WMD, -0.97; 95% CI, -5.77 to 3.84; I2 = 82%; n = 3 studies). The high heterogeneity was further explored using a sensitivity analysis where exclusion of the study by Nguyen et al was found to reduce the heterogeneity, suggesting that the ratio was significantly lower in those with remission than in those who were not **Author's Conclusion:** This meta-analysis suggests a link between 6-TGN levels and biochemical remission in AIH. Further high-quality studies are required to determine the therapeutic cutoff of 6-TGN.	
Methodical Notes			
Summary of Findings Result:			

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: 1 Bewertung(en)

<table>
<tr><th colspan="4">Weltzsch, J. P. et al. Optimizing thiopurine therapy in autoimmune hepatitis: A multicenter study on monitoring metabolite profiles and co-therapy with allopurinol. Hepatology. 80. 1026-1040. 2024</th></tr>
<tr><th>Study type</th><th>Methodical Notes</th><th>Patient characteristics</th><th>Interventions</th></tr>
<tr><td>Evidence level:
n/a
Study type:
Retrospective cohort study</td><td>Funding sources:
Stated

Conflict of Interests:
Stated

Randomization:
/

Blinding:
/

Dropout rates:
/</td><td>Total no. patients:
337 individuals (Hamburg, N = 217; Lugano, N = 13; Debrecen, N = 43; Birmingham, N = 64), 146 individuals with measurements over 4 years

Recruiting Phase:
Not stated

Inclusion criteria:
Not stated

Exclusion criteria:
Not stated</td><td>Interventions:
target range of thiopurine metabolites -> comparison between responder and non-responder

Comparison:
/</td></tr>
<tr><td>Notes:</td><td colspan="3">Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 6 /9 stars.
Downgrade due to 0 or 1 star in selection domain

Author's conclusion:
Maintaining CBR in autoimmune hepatitis was associated with 6TGN ≥223 pmol/0.2 mL. For patients who fail to achieve CBR and therapeutic 6TGN levels despite thiopurine dose increase due to preferential 6MMP formation, comedication of allopurinol alongside low-dose thiopurines represents an efficient alternative</td></tr>
<tr><td>Outcome Measures/results</td><td>Primary
complete biochemical</td><td colspan="2">Results:
Correlation of 6TGN levels with treatment response</td></tr>
</table>

	remission (CBR), **Secondary** /	In a cross-sectional analysis, median 6TGN concentrations did not differ between treatment responders and nonresponders (“CBR”: 197 pmol/0.2 mL, IQR: 121–312 vs. “No CBR”: 206 pmol/0.2 mL, IQR: 144–352; p = 0.27), despite the observation that those without CBR received higher doses of thiopurines (“CBR”: 1.2 mg/kg, IQR: 0.92–1.58 vs. “No CBR”: 1.49, IQR: 1.18–1.79; p < 0.0001). Notably, 81% of the patients without CBR did not show 6TGN concentrations within the previously suggested therapeutic range of 225–450 pmol/0.2 mL. On the other hand, 56% (129/ 232) of the patients in CBR at a single point in time also showed 6TGN levels below this range. <u>subgroup analysis of those in whom thiopurine metabolites and liver enzymes had been assessed at multiple time points (N = 146).</u> Patients in CBR at all time points showed significantly higher average 6TGN levels than those who never achieved CBR (“sustained CBR”: median: 260 pmol/0.2 mL, IQR: 228–344, vs. “never CBR”: 153 pmol/0.2 mL, IQR: 107–218, p < 0.0001) or than those who failed to maintain CBR (“lost CBR” 181 pmol/0.2 mL, IQR: 143–231, p = 0.0014). Only 26% of those with an insufficient treatment response showed average 6TGN levels above the previously suggested 6TGN cutoff of 225 pmol/0.2 mL.Conversely, 28% of the patients who maintained CBR showed average 6TGN levels below this cutoff. Taken together, the analysis of patients with sequential metabolite measurements revealed significantly higher 6TGN concentrations in those who maintained long-term CBR. The optimal cutoff was determined at 6TGN > 222.5 pmol/0.2 mL (AUROC = 0.74) with a sensitivity of 76% and a specificity of 78%. Out of 49 patients in CBR despite 6TGN levels below the determined cutoff for 6TGN (≥223 pmol/0.2 mL), 80% (39/49) lost CBR within 1.3 years (IQR: 0.5–2.6).

		6MMP/6TGN A preferential formation of 6MMP as assessed by the 6MMP/6TGN ratio was associated with poor treatment response, as patients never or only temporarily achieving CBR had higher 6MMP/6TGN ratios when compared to those attaining permanent CBR (“sustained CBR”: 2.5 [IQR: 1.5–4.2] vs. “never CBR”: 4.5 [IQR: 2.1–12.1], p = 0.04 vs. “lost CBR”: 7.2 [IQR: 4.0–15.3], p < 0.0001). The best cutoff to discriminate between treatment responders and nonresponders was calculated for a 6MMP/6TGN ratio of > 5 (AUROC: 0.71). Patients were stratified based on the combination of 6TGN levels and the 6MMP/6TGN ratio into 4 groups: group 1 = 6TGN and 6MMP/6TGN ratio within the therapeutic range, group 2 = therapeutic 6TGN but high 6MMP/6TGN ratio, group 3 = low 6TGN and high 6MMP/6TGN ratio, and group 4 = low 6TGN and low 6MMP/6TGN ratio. Patients in group 1 showed a high CBR rate of 83% (40/48), while the response rate in group 2 was low despite therapeutic 6TGN levels (42%, 5/12). The lowest response rates were observed in those with subtherapeutic 6TGN levels (group 3: 24% [12/49], group 4: 17% [5/30]).

PICO 2.7

AIH patient at first diagnosis (treatmentnaive)
Intervention: Induction of remission with low-dose prednisolone (weniger gleich0.5mg/kg bodyweight)
Comparison: Induction of remission with high-dose prednisolone (>0.5mg/kg bodyweight)
Outcome: Rate of biochemical remission, Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G

Inhalt: *2 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Aggarwal, A. 2025	n/a	Propensity Score-Matched Analysis
Plagiannakos, C. G. 2024	n/a	Multicentre cohort study

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: 2 Bewertung(en)

Aggarwal, A. et al. Efficacy, Safety and Long-Term Clinical Outcomes of Low-Dose Versus High-Dose Prednisolone Induction in Autoimmune Hepatitis: A Propensity Score-Matched Analysis. Dig Dis Sci. . . 2025			
Study type	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a **Study type:** Propensity Score-Matched Analysis	**Funding sources:** None **Conflict of Interests:** None **Randomization:** / **Blinding:** / **Dropout rates:** /	**Total no. patients:** Treatment-naive AIH patients above the age of 18 years in a tertiary care center Neu-Delhi, North India, overall n = 121, After propensity score matching overall n = 90 **Recruiting Phase:** March 2016 to December 2023. **Inclusion criteria:** treatment-naive AIH patients above the age of 18 years who were treated with prednisolone and had follow-up data at 6 months to assess biochemical response. **Exclusion criteria:** patients with any coexistent etiologies of cirrhosis, portosinusoidal vascular disorders, hepatocellular carcinoma, overlap syndromes, patients who were treated with budesonide, any other coexisting disease for which steroids had been started previously, absence	**Interventions:** High-dose (>20 mg/day) prednisolone (n = 74, after PSM n = 45) **Comparison:** Low-dose (≤20 mg/day) prednisolone (n = 47, after PSM n = 45)

		of liver biopsy, or inadequate follow-up.	
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 8 /9 stars. **Author's conclusion:** Low-dose (≤20 mg/day) prednisolone induction results in similar biochemical response and clinical outcomes compared to a high-dose (>20 mg/day) regimen in patients with AIH.		
Outcome Measures/results	**Primary** proportion of patients achieving biochemical response within 6 months of starting prednisolone (Biochemical response was defined by the normalization of serum transaminases within the first 6 months, and complete biochemical response (CBR) as the normalization of serum transaminases and IgG within the first 6 months) **Secondary** index or further decompensation, mortality, non-response at 4 weeks, CBR and steroid-related side efects	**Results:** 92.2% received concomitant azathioprine or mycophenolate mofetil, whereas the remaining received prednisolone monotherapy. **Biochemical response rates** Six-month biochemical response rates were similar between low- and high-dose groups after propensity score matching (62.2% vs. 60.0%; p=0.829). Patients with cirrhosis had lower response rates than those without cirrhosis, with no difference between low- and high-dose prednisolone in either group (18/32, 56.3% versus 25/49, 51.0%, p=0.645) In patients without cirrhosis, there was a non-signifcant trend toward higher response rates in the high-dose group (11/15, 73.3% versus 22/25, 88.0%, p=0.392). **Mortality** Eleven decompensated patients died (19%): 4 in the lowdose	

		group and 7 in the high-dose group (HR, 1.08; 95% CI 0.31–3.73; p = 0.906). Among compensated patients, 6 patients died (9.4%): 1 in the low-dose group and 6 in the high-dose group (HR, 0.67; 95% CI 0.08–5.81; p = 0.665) Of the total deaths, 12 were due to liver-related events, and 5 were from non-liver-related causes. **Adverse events** Adverse events occurred in 13/47 (27.7%) patients in the low-dose group and 32/74 (43.2%) in the high-dose group (p=0.084). Cosmetic side effects were the most common. Other adverse events included hyperglycemia, hypertension, infection, glaucoma, depression, avascular necrosis of the hip, proximal myopathy and tremors. Among patients with cirrhosis, incidence of steroid-related side effects was less in low-dose (11/32, 34.4%) compared to high-dose (22/49, 44.9%) group, although the difference was not statistically signifcant (p=0.346).

Plagiannakos, C. G. et al. Treatment response and clinical event-free survival in autoimmune hepatitis: A Canadian multicentre cohort study. J Hepatol. 81. 227-237. 2024			
Study type	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a **Study type:** Multicentre cohort study	**Funding sources:** Stated **Conflict of Interests:** Stated	**Total no. patients:** 691 patients (median age 49 years, 75.4% female), with a median follow-up of 6 years (25th-75th percentile, 2.5-11) **Recruiting Phase:**	**Interventions:** prednisone doses >30 mg/day **Comparison:**

	Randomization: / **Blinding:** / **Dropout rates:** /	July 1965 and December 2021 **Inclusion criteria:** All patients evaluated in this study had documented clinically confirmed AIH diagnosed according to standard of care by the site hepatologist; the simplified autoimmune hepatitis score was recorded after reviewing available records. Patients were initiated on treatment and had at least one ALT measurement recorded at the study baseline or during follow-up **Exclusion criteria:** Patients were excluded if seropositive for viral hepatitis, diagnosed with an overlap syndrome with primary biliary cholangitis (as per Paris criteria) or primary sclerosing cholangitis, had a liver condition that was not primarily AIH, had experienced a liver-related clinical event or died prior to treatment initiation, were missing diagnostic information, or had unknown treatment status.	prednisone doses ≤30 mg/day
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 8 /9 stars. **Author's conclusion:** Biochemical response and long-term survival are not associated with starting prednisone dose.		
Outcome Measures/results	**Primary** mean reductions in serum ALT over the first 18 months after starting treatment and the time to the first	**Results:** Of the 83.5% of patients who were started on treatment with a corticosteroid (n = 577), 95.8% were treated with prednisone.	

	clinical event. Additional outcomes were ALT normalisation 6 and 12 months after initiation of treatment **Secondary**	After adjusting for baseline ALT, the overall rate of ALT decline during the first 18 months of treatment was not significantly impacted by starting prednisone dose, with both treatment groups showing a 91% decrease in ALT after 18 months (p>0.139) In patients without cirrhosis at baseline, ALT reduced on average by 87.0% and 87.9% at 6 months for those taking ≤30 mg daily and >30 mg daily, respectively (p = 0.949). In patients with cirrhosis, ALT reduced on average by 82.0% and 83.3% at 6 months for those taking ≤30 mg and >30 mg daily, respectively (p = 0.152) Among patients receiving a daily dose of prednisone of >30 mg, the rate of ALT decline was slower (83.3%) compared to those without cirrhosis at 6 months (87.9%, p = 0.003), although this difference did not persist over time (p >0.2)

PICO 2.12

Population: AIH patient
Intervention: Erhöhte Transaminasen (AST/GOT und ALT/GPT)
Comparison: Erhöhtes IgG
UND
Erhöhtes IgG + erhöhte Transaminasen (AST/GOT und ALT/GPT)
Outcome: Transplantatfreies Überleben, Fibroseprogression

Inhalt: *3 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Biewenga, M. 2022	n/a	Cohort study with Landmark analysis
Choi, J. 2019	n/a	Retrospective cohort study
Plagiannakos, C. G. 2024	n/a	Multicentre cohort study

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: 3 Bewertung(en)

Biewenga, M. et al. Aminotransferases During Treatment Predict Long-Term Survival in Patients With Autoimmune Hepatitis Type 1: A Landmark Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 20. 1776-1783.e4. 2022			
Study type	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a **Study type:** Cohort study with Landmark analysis	**Funding sources:** see publication **Conflict of Interests:** see publication **Randomization:** n.a. **Blinding:** n.a. **Dropout rates:**	**Total no. patients:** 301 patients with probable or definite AIH type 1 (including 27 pediatric patients) **Recruiting Phase:** the Netherlands and Belgium **Inclusion criteria:** - All patients with probable or definite AIH type 1 - receiving treatment to induce biochemical remission **Exclusion criteria:** All patients with AIH type 2, defined by the presence of anti LKM-1 antibodies, and patients with AIH–primary biliary cirrhosis and AIH–primary sclerosing cholangitis variant syndromes were excluded. Patients with no ALT, AST, or IgG values during follow-up were excluded.	**Interventions:** alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and IgG serum levels at 6, 12, 24, and 36 months after therapy. **Comparison:** -

Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 9/9 stars. **Author's conclusion:** In conclusion, aminotransferases during treatment were significantly associated with long-term transplantfree survival, independent of age, aminotransferases at diagnosis, and cirrhosis. Elevated IgG was not predictive for long-term transplant-free survival in the first year of treatment. Normalization of aminotransferases in the first year should be the first treatment aim in AIH, although the benefit in transplant-free survival should be balanced against the side effects in individual patients.	
Outcome Measures/results	**Primary** **Complete biochemical remission** was defined as normalization of aminotransferases and IgG and **partial remission** as improvement of aminotransferases and IgG without normalization. **Secondary** Transplant-free survival was defined as survival free of liver transplantation and death. Liver-related death was defined as death related to acute liver failure, decompensated cirrhosis, or hepatocellular carcinoma.	**Results:** **Treatment response: 6 months treatment** - AST normal in 97 (38%) of the 255 patients - Median ALT decreased and was below the reference limit in 136 (53%) of the 260 patients - Median IgG decreased, 44 (34%) of the 131 patients with IgG available were in complete remission **Treatment response: 12 months treatment** - AST were below the reference limit in 96 (43%) of the 222 patients - available IgG, 60 (41%) patients were in complete biochemical remission - median ALT was 0.89 ULN (range, 0.23–14.6) and median AST was 1.03 ULN (range, 0.39–38), IgG was 0.78 ULN (range, 0.36–2.1). **Survival:** - Median follow-up was 99 (range, 7–438) months - 15 patients received a liver transplantation and 33 patients died in median 81 (range, 8–251) month - transplant-free survival estimate was 83.2% (95% CI, 78.0%–88.4%) after 10 years of follow-up

		Risk analysis for mortality or liver transplantation (Landmark 12 months): - ALT (baseline): HR, 0.56 (0.44-0.72); p < 0.001 - AST (baseline): HR, 0.70 (0.55-0.90); p = 0.005 - IgG (baseline): HR, 0.92 (0.63-1.34); p = 0.67 - ALT (12 mo): HR, 1.56 (1.07-2.28); p = 0.02 - AST (12 mo): HR, 1.86 (1.39-2.51); p <0.001 - IgG (12 mo): HR, 1.30 (0.57-2.97); p = 0.53 - Complete biochemical remission (12 months): HR 0.58 (0.28-1.19), p = 0.14 - Normalization ALT and AST (12 months): HR 0.53 (0.27-1.06), p = 0.071 - IgG (24 mo): HR, 2.29; p = 0.032 - IgG (36 mo): HR, 4.17; p = 0.031

Choi, J. et al. Long-term clinical outcomes in patients with autoimmune hepatitis according to treatment response in Asian country. Liver Int. 39. 985-994. 2019			
Study type	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a **Study type:** Retrospective cohort study	**Funding sources:** n.s. **Conflict of Interests:** stated **Randomization:** n.a. **Blinding:** n.a.	**Total no. patients:** 291 patients with AIH (261 (89.7%) female), age median 55.1 years (IQR 44.4-63.1) **Recruiting Phase:** January 2001 and June 2017 **Inclusion criteria:**	**Interventions:** **Complete Biochemical Response (CBR)** was defined as normal serum ALT and IgG levels. For the analysis of long- term clinical outcomes, we further divided CBR into early (achievement of CBR < 1 year after starting treatment) and late (achievement of CBR ≥ 1 year after starting treatment) CBR by the timing of

	Dropout rates: n.a.	Patients diagnosed with AIH, at the Asan Medical Center in Seoul. **Exclusion criteria:** - observation without treatment initiation - less than 6 months of follow-up - and death or liver transplantation within 1 month of treatment initiation - patients who were serologically positive for hepatitis B and C were excluded. - patients with overlap syndromes or with an obvious history of heavy alcohol consumption or toxic exposure were not included.	the achievement of CBR **Comparison:** BR was defined as normal serum ALT levels without normalization of IgG level during follow-up.
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 8 /9 stars. **Author's conclusion:** In conclusion, patients who achieved early CBR had a lower risk of liver-related adverse outcomes compared to patients who achieved late CBR or BR. The long-term clinical outcomes did not differ between patients with late CBR and patients with BR. Upon initiation of immunosuppressive treatment, liver function started to improve immediately and the fibrosis score subsequently improved. Our results suggest that CBR, particularly		

	early CBR is a more reliable surrogate marker than BR to reflect long-term clinical outcomes in patients with AIH.	
Outcome Measures/results	**Primary** Development of liver-related adverse outcomes, which included liver-related death, liver transplantation, new onset decompensation, variceal bleeding, hepatic encephalopathy and development of HCC Albumin-Bilirubin grade (ALBI) score AST-to-platelet ratio index (APRI) FIB-4 score **Secondary** -	**Results:** - all patients received immunosuppressive treatment, most frequently (n = 219, 75.3%) patients were prescribed a combination of prednisolone and azathioprine for remission induction - a median follow-up duration of 6.6 years (range: 0.6-21.2 years), 222 (76.3%) patients finally achieved CBR, 55 (18.9%) patients achieved BR and 14 (4.8%) patients did not achieve remission **Liver transplantation:** - Eleven patients received liver transplant. - Among them, seven achieved CBR and two achieved BR; the other two patients did not achieve remission before liver transplantation. - The annual occurrence of liver transplant was 0.48/100 PYs, 0.59/100 PYs and 5.52/100 PYs in patients with CBR, BR and non-remission respectively. **Risk factors (multivariable analysis):** - Compared to **early CR**, the late CR, BR and NR groups had a significantly higher risk of liver-related adverse outcomes with AHRs of 2.91 (95% CI, 1.14-7.43), 2.48 (1.00-6.11) and 23.39 (6.24-87.72) respectively - When added AST level to the requirement for CBR, late CBR (HR, 3.42; 95% CI, 1.30-8.98), BR (HR, 2.93; 95% CI, 1.03-8.34) and NR (HR, 12.47; 95% CI, 4.34-5.84) groups had a significantly higher risk of liver-related adverse outcomes as referenced by early CBR. **Fibrosis-scores:**

		- FIB-4 index significantly decreased after treatment initiation (p = 0.001), but did not significantly differ between patients who achieved CBR and those who achieved BR (p = 0.15). - ALBI and APRI also significantly decreased over the treatment period, both before and after adjustment of fixed variables (p = 0.001 for both), but did not significantly differ between patients who achieved CBR and those who achieved BR (p = 0.24 for ALBI and p = 0.06 for APRI)

Plagiannakos, C. G. et al. Treatment response and clinical event-free survival in autoimmune hepatitis: A Canadian multicentre cohort study. J Hepatol. 81. 227-237. 2024			
Study type	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a **Study type:** Multicentre cohort study	**Funding sources:** Stated **Conflict of Interests:** Stated **Randomization:** / **Blinding:** / **Dropout rates:** /	**Total no. patients:** 691 patients (median age 49 years, 75.4% female), with a median follow-up of 6 years (25th-75th percentile, 2.5-11) 162 patients (23.4%) had cirrhosis at diagnosis; these patients were significantly older than those without cirrhosis and had significantly lower ALT, AST, platelet count,and higher IgG. **Recruiting Phase:** July 1965 and December 2021 **Inclusion criteria:** All patients evaluated in this study had documented clinically confirmed AIH	**Interventions:** prednisone doses >30 mg/day **Comparison:** prednisone doses ≤30 mg/day

		diagnosed according to standard of care by the site hepatologist; the simplified autoimmune hepatitis score was recorded after reviewing available records. Patients were initiated on treatment and had at least one ALT measurement recorded at the study baseline or during follow-up **Exclusion criteria:** Patients were excluded if seropositive for viral hepatitis, diagnosed with an overlap syndrome with primary biliary cholangitis (as per Paris criteria) or primary sclerosing cholangitis, had a liver condition that was not primarily AIH, had experienced a liver-related clinical event or died prior to treatment initiation, were missing diagnostic information, or had unknown treatment status.	
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 8 /9 stars. **Author's conclusion:** Biochemical response and long-term survival are not associated with starting prednisone dose. Persistent elevations in ALT and AST, but not IgG, are associated with decreased clinical event-free survival in AIH. Higher ALT at 6 months was associated with worse clinical event-free survival in AIH.		
Outcome Measures/results	**Primary** mean reductions in serum ALT over the first 18 months after starting treatment and the	**Results:** Of the 83.5% of patients who were started on treatment with a corticosteroid (n = 577), 95.8% were treated with prednisone.	

	time to the first clinical event. Additional outcomes were ALT normalisation 6 and 12 months after initiation of treatment. To examine the role of ALT response on CEFS, a landmark analysis was conducted 6 months after treatment initiation. **Secondary** (Clinical event-free survival (CEFS) was defined as the absence of a clinical event, which was defined by a composite endpoint that could include the development of either ascites, variceal bleeding, hepatic encephalopathy, spontaneous bacterial peritonitis, hepatorenal syndrome, hepatocellular carcinoma, liver transplantation, or death.)	**Prednisone dose:** After adjusting for baseline ALT, the overall rate of ALT decline during the first 18 months of treatment was not significantly impacted by starting prednisone dose, with both treatment groups showing a 91% decrease in ALT after 18 months (p>0.139). In patients without cirrhosis at baseline, ALT reduced on average by 87.0% and 87.9% at 6 months for those taking <−30 mg daily and >30 mg daily, respectively (p = 0.949). In patients with cirrhosis, ALT reduced on average by 82.0% and 83.3% at 6 months for those taking <−30 mg and >30 mg daily, respectively (p = 0.152). Among patients receiving a daily dose of prednisone of >30 mg, the rate of ALT decline was slower (83.3%) compared to those without cirrhosis at 6 months (87.9%, p = 0.003), although this difference did not persist over time (p >0.2). **Clinical event-free survival:** During the study timeframe, 118 patients experienced a first clinical event (26.7/1,000 person-years), with 98 decompensation events (15.1%), 40 deaths (6.1%), and 28 liver transplantations (4.3%) reported. The overall CEFS probability (at 5 years): - study cohort was 87.6% (95% CI 0.85-0.90) - patients with cirrhosis at diagnosis (71.7%, 95% CI 0.64-0.80)

		- patients without cirrhosis (90.8%, 95% CI 0.88-0.94) **Multivariate analysis** (risk of clinical event-free survival): - Elevated ALT (by 10%): HR 1.08, 95% CI 1.01-1.15, p = 0.034 - Cirrhosis at diagnosis: HR 3.47 (2.32-5.18), p < 0.001 - elevated IgG (by 10%): HR 0.99 (0.93-1.06), p = 0.817

PICO 7.1

Therapie der IAC

Inhalt: *2 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Lanzillotta, M. 2021	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: 0 critical flaws, 5 non-critical flaws (items 2, 3, 7, 10 and 12). Overall quality of evidence: LOW	SR and META (of 7 retrospective studies)
Stone, J. H. 2025		Phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (RCT), MITIGATE

AMSTAR 2: Systematic Reviews: 1 Bewertung(en)

Lanzillotta, M. et al. Efficacy and safety of rituximab for IgG4-related pancreato-biliary disease: A systematic review and meta-analysis. Pancreatology. 21. 1395-1401. 2021			
Overall confidence/Study Types	**P - I - C**	**Outcomes/Results**	**Literature References**
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: 0 critical flaws, 5 non-critical flaws (items 2, 3, 7, 10 and 12). Overall quality of evidence: LOW **Study type:** SR and META (of 7 retrospective studies) **Databases:** MEDLINE, EMBASE, and SCOPUS **Search period:** from inception until December 2020 **Inclusion Criteria:** (i) a diagnosis of Pancreato-Hepato-Biliary according to International Consensus Diagnostic Criteria for AIP, Mayo	**Population:** Patients with pancreato-biliary IgG4-RD **Intervention:** Rituximab Rituximab was infused in two doses of 1g 15 days apart in all the studies but one in which rituximab was administered in four weekly doses of 375 mg/m2. **Comparison:** -	**Primary:** The primary outcome was the proportion of patients with Pancreato-Hepato-Biliary IgG4-RD diagnosed with disease remission following treatment with rituximab. Remission was defined either as the clinical and radiological disappearance of the abnormalities related to active IgG4-RD (5 studies), or as an improvement of the IgG4-RD Responder Index (2 studies). **Secondary:** Secondary outcomes included the proportion of relapse of disease and the occurrence of side effects, defined through the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Relapse was defined as a recurrence of abnormal findings on physical examination, imaging studies, or laboratory tests that reflected IgG4-RD activity within a specific organ.	- Campochiaro C. et al. Eur J Intern Med 2020 - Della-Torre E. et al. Eur J Intern Med 2021. - Wallace ZS. et al. Rheumatology 2016 - Karadag O. et al. Turk J Med Sci 2017. - Fernandez-Codina A. et al. Joint Bone Spine 2018 - Majumder S. et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2018 - Soliman H. et al. United European Gastroenterol J 2019

Clinic's HiSORT criteria, Japanese Pancreas Society guidelines, or Asian diagnostic criteria; and (ii) a number of patients treated with rituximab **Exclusion Criteria:** Studies were excluded if information about remission and recurrence were unavailable or if the follow-up time was shorter than 6 months.		**Results:** - 5 single-centre retrospective studies and 2 multicentre retrospective studies; - 5 were performed in Europe and 2 in the USA. - one-hundred and one patients (76 males, 77%) - all treated with rituximab - age ranged: 54 to 66 years, median age of 59 years - multiorgan involvement was present in 58 patients - median length of follow-up evaluation differed among studies, ranging from 12 to 34 months, with a median value of 19 months. - The study quality was deemed high in 4 studies **Pooled remission rate with rituximab:** The pooled rate of complete response at 6 months from rituximab infusion was 88.9% (95%CI 80.5-93.9) without heterogeneity (I^2 = 0%). **Pooled rate of relapse after rituximab:** **Eighteen patients** experienced relapses in the follow up period with a median time to relapse of 10 months (range 6-18 months). The pooled estimate of relapse rate was 21.9% (95%CI 10.5-40.3) with moderate	

		heterogeneity (I^2 = 51%). <u>Pooled rate of adverse events after rituximab:</u> The pooled estimate rate of rituximab-related AEs was 25% (95% CI 8.8-53) with moderate heterogeneity (I^2 = 73.6%). Fourteen patients (14%) experienced AEs for a total number of 19 AEs reported in the analysed cohort. Adverse events consisted in infusion reactions (8 cases, all G1, except one G2 reaction), infections (9 cases, 6 G2 and 3 G3), hypogammaglobulinemia (1 case, G1), bladder cancer (1 case). **Author's Conclusion:** Treatment of IgG4-related pancreato-biliary disease with rituximab is associated with high remission rate, a higher relapse rate in the presence of OOI, and limited AEs. Randomized controlled trials with adequate power are needed to confirm these findings.	

Methodical Notes
Summary of Findings Result: The overall certainty of evidence was graded as <u>very low</u> for outcome relapse rate after treatment with rituximab (21.9%, 95%CI 10.5-40.3) based on cohort studies. The overall certainty of evidence was graded as <u>very low</u> for outcome adverse events after treatment with rituximab based on cohort studies.

Cochrane Risk of Bias Tool 1 (RCT): *1 Bewertung(en)*

Stone, J. H. et al. Inebilizumab for Treatment of IgG4-Related Disease. N Engl J Med. 392. 1168-1177. 2025			
Population	**Intervention / Comparison**	**Outcomes/Results**	**Methodical Notes**
Evidence level: **Study type:** Phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (RCT), MITIGATE **Number of Patients:** 135 with active IgG4-related disease underwent randomization (68 to inebilizumab group and 67 to the placebo group). 127 (94.1%) completed the 52-week treatment period. **Recruiting Phase:** September 2020 and April 2023; conducted at 80 sites in 22 countries; **Inclusion Criteria:** - adults with active IgG4-related disease - at least 18 years of age - met the 2019 IgG4-related disease classification criteria of the American College of	**Intervention:** Inebilizumab (300-mg intravenous infusions on days 1 and 15 and week 26) for a 52-week treatment period Concomitant use of immunosuppressants or glucocorticoids for flare prevention was prohibited; glucocorticoids were allowed for treatment of IgG4-related disease flares. **Comparison:** Placebo (300-mg intravenous infusions on days 1 and 15 and week 26) for a 52-week treatment period	**Primary:** First treated disease flare positively adjudicated by the adjudication committee during the treatment period, assessed in a time-to-event analysis. A flare was defined as new or worsening clinical features of IgG4-related disease that met organ-specific flare criteria and for which there was no clear alternative diagnosis. **Secondary:** - annualized flare rate for treated and adjudicated IgG4- related disease flares during the treatment period; - flare-free, treatment-free complete remission at week 52; - and flare-free, glucocorticoid-free complete remission at week 52. **Results:** - most participants were men (n= 88 participants, 65.2%) - mean age was 58.2 years - at screening, 62 participants (45.9%) had newly diagnosed disease, and 73 participants (54.1%) had recurrent	**Funding Sources:** supported by Amgen (for more details see text) **COI:** stated **Randomization:** stated in protocol and text **Blinding:** stated in protocol and text **Dropout Rate/ITT-Analysis:** stated in protocol and text **Notes:** Cochrane risk of bias tool (Rob)-1: 1 questions(s) were considered to be unclear risk of bias; 0 question(s) were considered to be high risk of bias

Rheumatology–European League against Rheumatism, and had a diagnosis of IgG4-related disease with a history of involvement of at least two organs - all the participants had a current IgG4-related disease flare that resulted in initiation or continuation of glucocorticoid treatment. - all the participants received glucocorticoid treatment for 3 to 8 weeks before undergoing randomization **Exclusion Criteria:** -		IgG4-related disease. <u>Patients with disease flares:</u> - Inebilizumab n= 7 - Placebo n= 40 - HR 0.13 (95% CI 0.06 - 0.28) **Remission** Percentage of participants who had flare-free, treatment-free complete remission was higher in the inebilizumab group (39 participants [57%]) than in the placebo group (15 participants [22%]) (OR, 4.68; 95% CI, 2.21 to 9.91; P<0.001) **Discontinued glucocorticoid treatment:** Overall, 61 participants (90%) in the inebilizumab group discontinued glucocorticoid treatment entirely during the treatment period, as compared with 25 participants (37%) in the placebo group. **Adverse events:** **Total:** 66 participants (97%) in the inebilizumab group and 66 participants (98%) in the placebo group. **Grade 3** or higher occurred in 12 participants (18%) in the inebilizumab	Overall risk of bias: Low

		group and 8 participants (12%) in the placebo group, **Serious adverse events** occurred in 12 participants (18%) and 6 participants (9%), respectively. No serious adverse event occurred in more than one participant. No deaths were reported. **Author's Conclusion:** The MITIGATE trial established the efficacy of CD19-targeted B-cell depletion with inebilizumab in the treatment of IgG4-related disease. The magnitude and consistency of the efficacy results suggest inebilizumab as a treatment option for patients with IgG4-related disease.	

5. Evidenzbericht Version 3.0

Inhaltsverzeichnis

1. PICO-Fragen 110

2. Systematische Literaturrecherche 117

3. GRADE Summary of Findings Tabellen 209

4. Evidenztabellen 431

1. PICO-Fragen

Thematik	PICO	Patient	Intervention	Comparator	Outcome
AG 1 – AILE: Serologie, Pathologie und assoziierte Autoimmunerkrankungen	1.1	PBC patient	Detection of ANA with few nuclear dots pattern (confirmed by sp100 ELISA)	Detection of AMA	Sensitivity and specificity for the diagnosis of PBC
AG 1 – AILE: Serologie, Pathologie und assoziierte Autoimmunerkrankungen	1.2	PBC patient	Detection of ANA with nuclear rim pattern (confirmed by gp210 ELISA)	Detection of AMA	Sensitivity and specificity for the diagnosis of PBC
AG 1 – AILE: Serologie, Pathologie und assoziierte Autoimmunerkrankungen	1.3	AIH patient	Detection of anti-SMA by immunofluorescence)	Detection of F-Actin by ELISA	Sensitivity and specificity for the diagnosis of AIH
AG 1 – AILE: Serologie, Pathologie und assoziierte Autoimmunerkrankungen	1.4	AIH OR PBC OR PSC patient	Transient elastography	Liver biopsy	Stage of liver fibrosis
AG 1 – AILE: Serologie, Pathologie und	1.5	AIH OR PBC OR PSC patient	Vitamin D supplementation	No vitamin D supplementation	incident total, nonvertebral, and hip fractures

assoziierte Autoimmunerkrankungen					
AG 2 – AILE: Autoimmune Hepatitis (AIH)	2.1	AIH patient	Prednisolone AND/OR azathioprine	No treatment	Survival OR progression of fibrosis, Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G
AG 2 – AILE: Autoimmune Hepatitis (AIH)	2.2	AIH patient	Budesonide	Prednisolone	Rate of induction of biochemical remission without steroid-related side effects, Survival // progression of fibrosis // Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G
AG 2 – AILE: Autoimmune Hepatitis (AIH)	2.3	AIH patient without biochemical remission under first-line treatment (azathioprine)	Tacrolimus OR Ciclosporine OR TNFalpha blocking agents (infliximab/adalimumab)	Mycophenolate mofetil	Rate of biochemical remission, Survival OR progression of fibrosis // Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G
AG 2 – AILE: Autoimmune Hepatitis (AIH)	2.4	AIH patient with side effects under first-line treatment (azathioprine)	Mercaptopurine	Mycophenolate mofetil	Rate of biochemical remission without side effects, Survival OR progression of fibrosis // Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases

					AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G
AG 2 – AILE: Autoimmune Hepatitis (AIH)	2.5	AIH patient under treatment with azathioprine	Monitoring of treatment with azathioprine metabolites (6-TGN and 6-MMP)	No monitoring of treatment with azathioprine metabolites (6-TGN and 6-MMP)	Rate of biochemical remission OR rate of azathioprinerelated side effects, Survival OR progression of fibrosis // Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G
AG 2 – AILE: Autoimmune Hepatitis (AIH)	2.6	AIH patient under treatment in biochemical remission	Drug withdrawal guided by liver biopsy (histological activity of AIH)	Drug withdrawal not guided by liver biopsy	Rate of relapse, levated liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AND/OR AST
AG 2 – AILE: Autoimmune Hepatitis (AIH)	2.7	AIH patient at first diagnosis (treatment-naive)	Induction of remission with low-dose prednisolone (□0.5mg/kg bodyweight)	Induction of remission with high-dose prednisolone (>0.5mg/kg bodyweight)	Rate of biochemical remission, Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G
AG 2 – AILE: Autoimmune Hepatitis (AIH)	2.8	AIH OR PBC OR PSC patient	(Additional) Silibinin (INN) = silybin = silymarin = milk thistle	No treatment or standard treatment	Transplant-free survival OR progression of fibrosis, Normalization of liver enzymes
AG 2 – AILE: Autoimmune Hepatitis (AIH)	2.9	AIH patient	Steroid-based treatment	No steroid-based treatment	Quality of life OR prevalence of depression

AG 2 – AILE: Autoimmune Hepatitis (AIH)	2.10 (nicht aktualisiert)	AIH patient	Ultrasound-based screening for hepatocellular carcinoma (HCC)	No screening	Incidence of hepatocellular carcinoma (HCC)
AG 2 – AILE: Autoimmune Hepatitis (AIH)	2.11 (NEU 1. Update)	AIH patient, treatment-naive	Azathioprine	Mycophenolat mofetil	Rate of biochemical remission OR rate of side effects
AG 3 – AILE: Primär biliäre Cholangitis (PBC)	3.1	PBC patient	UDCA	No treatment	Survival OR progression of fibrosis, Normalization of cholestatic liver enzymes AND/OR Alkaline Phosphatase AND/OR Bilirubin AND/OR GGT
AG 3 – AILE: Primär biliäre Cholangitis (PBC)	3.2	PBC patient with inadequate response to UDCA	UDCA+bezafibrate OR UDCA+obeticholic acid	UDCA	Biochemical response OR Survival OR progression of fibrosis, Normalization of cholestatic liver enzymes AND/OR Alkaline Phosphatase AND/OR Bilirubin AND/OR GGT
AG 3 – AILE: Primär biliäre Cholangitis (PBC)	3.3	PBC patient with pruritus	cholestyramine OR bezafibrate	No treatment	Improvement of pruritus, Quality of life
AG 3 – AILE: Primär biliäre Cholangitis (PBC)	3.4 (nicht aktualisiert)	PBC patient	Ultrasound-based screening for hepatocellular carcinoma (HCC)	No screening	Incidence of hepatocellular carcinoma (HCC)

AG 3 – AILE: Primär biliäre Cholangitis (PBC)	3.5 (NEU 1. Update)	PBC patient with inadequate response to UDCA, PBC patient with pruritus	UDCA+elafibranor	UDCA	Biochemical response OR Survival OR progression of fibrosis, improvement of pruritus
AG 3 – AILE: Primär biliäre Cholangitis (PBC)	3.6 (NEU 1. Update)	PBC patient with inadequate response to UDCA, PBC patient with pruritus	UDCA+seladelpar	UDCA	Biochemical response OR Survival OR progression of fibrosis, improvement of pruritus
AG 3 – AILE: Primär biliäre Cholangitis (PBC)	3.7 (NEU 1. Update)	PBC patient with pruritus	Linerixibat	Off Label treatments / SOC	Improvement of pruritus
AG 4 – AILE: Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	4.1	PSC patient	Endoscopy (balloon dilatation or stenting)	No treatment	Transplant-free survival OR progression of fibrosis, Normalization of cholestatic liver enzymes AND/OR Alkaline Phosphatase AND/OR Bilirubin AND/OR GGT
AG 4 – AILE: Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	4.2	PSC patient	UDCA	No treatment	Transplant-free survival OR progression of fibrosis, Normalization of cholestatic liver enzymes AND/OR Alkaline Phosphatase AND/OR Bilirubin AND/OR GGT
AG 4 – AILE: Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	4.3	PSC patient	CA 19-9 OR Ultrasound OR MRCP (for the	Ultrasound OR MRCP OR CA 19-9	Sensitivity and specificity for the detection of cholangiocarcinoma OR Survival

			screening of hepatobiliary tumors)	(for the screening of hepatobiliary tumors)	
AG 4 – AILE: Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	4.4	PSC patient	Immunosuppressive treatment / azathioprine	No immunosuppressive treatment	Transplant-free survival OR progression of fibrosis, Normalization of cholestatic liver enzymes AND/OR Alkaline Phosphatase AND/OR Bilirubin AND/OR GGT
AG 4 – AILE: Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	4.5	PSC patient with PSC-associated colitis	Colonoscopy for the screening of colorectal cancer	No screening	Colorectal cancer-associated mortality
AG 5 – AILE: Autoimmune Lebererkrankungen während der Schwangerschaft	5.1	Pregnant woman OR Pregnant AIH patient	Azathioprine	No Azathioprine	Rate of prematurity OR gestational diabetes OR birth weight OR miscarriage OR teratogenicity
AG 5 – AILE: Autoimmune Lebererkrankungen während der Schwangerschaft	5.2	Pregnant woman with liver cirrhosis OR Pregnant woman without liver cirrhosis	Sectio	No sectio	Rate of maternal complications OR Rate of newborn complications
AG 5 – AILE: Autoimmune Lebererkrankungen während der Schwangerschaft	5.3	Pregnant woman with PBC OR PSC	UDCA	No UDCA	Rate of prematurity OR ICP (intrahepatic cholestasis of pregnancy) OR birth weight OR miscarriage OR teratogenicity

AG 6 – AILE: Lebertransplantation bei autoimmunen Lebererkrankungen	6.1	PBC patient after liver transplantation	UDCA	No UDCA	Recurrence of PBC
AG 6 – AILE: Lebertransplantation bei autoimmunen Lebererkrankungen	6.2	AIH patient after liver transplantation	Prednisolone OR Azathioprine OR Mycophenolat mofetil	No prednisolone OR no azathioprine OR no mycophenolate mofetil	Recurrence of AIH

2. Systematische Literaturrecherche

PICO 1.1

Recherche Pubmed (21.05.2024)

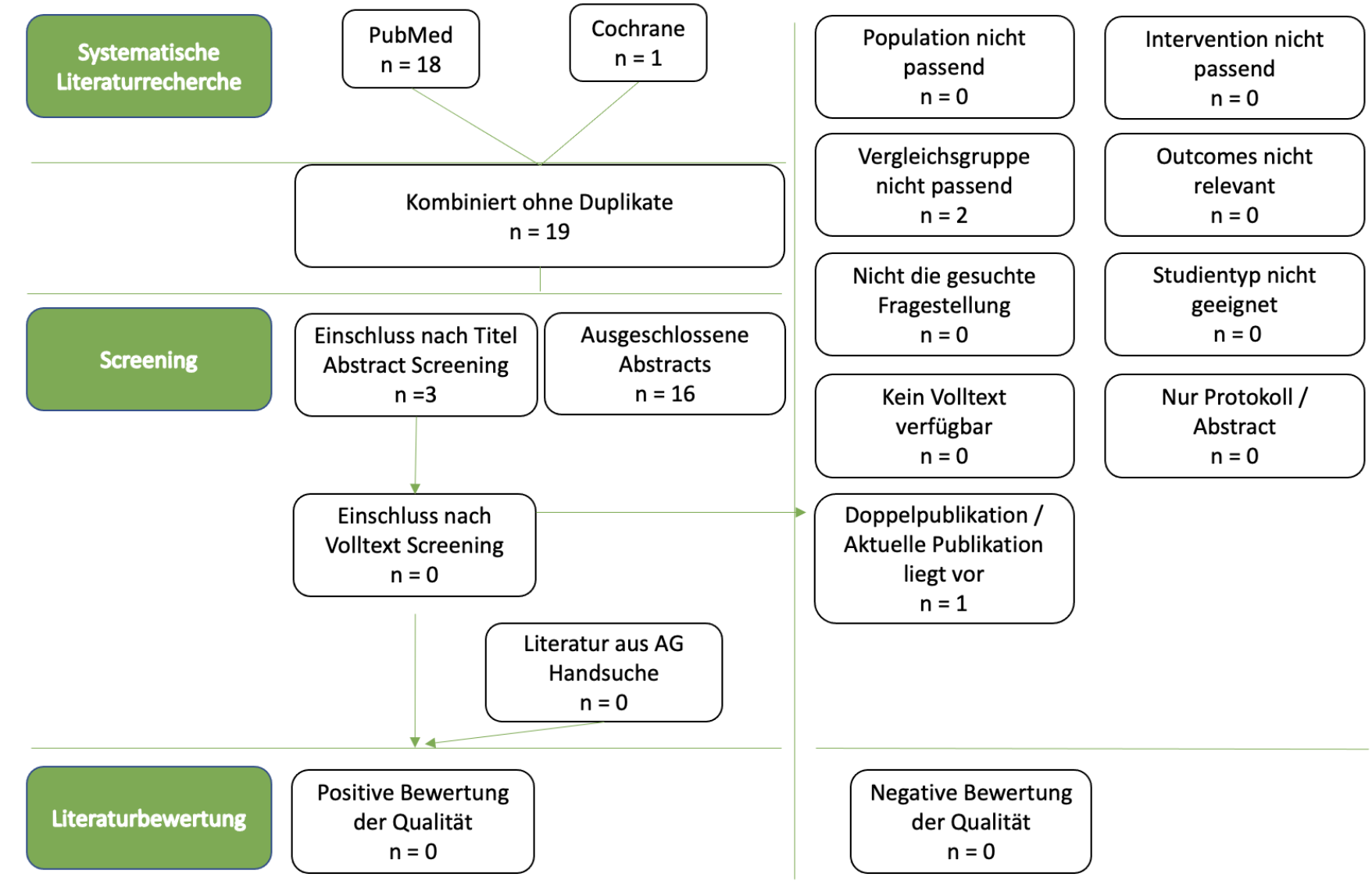
Nummer	Suchbegriffe	Treffer
	Population	
#1	**Liver Cirrhosis, Biliary[Mesh]** OR Liver Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary liver cirrhosis[tiab] OR Liver Cirrhoses, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary 1[tiab] OR Liver Cirrhosis, Obstructive[tiab] OR Obstructive Liver Cirrhosis[tiab] OR **Primary Biliary Cholangitis[tiab]** OR Biliary Cholangitides, Primary[tiab] OR Biliary Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitides, Primary Biliary[tiab] OR Cholangitis, Primary Biliary[tiab] OR Primary Biliary Cholangitides[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive[tiab] OR Primary Biliary Cirrhosis[tiab] OR PBC[tiab]	20.917
	Intervention	
#2	**"Autoantibodies"[Mesh]** OR autoantibod*[tiab] OR **"Antibodies, Antinuclear"[Mesh]** OR Antinuclear Factors[tiab] OR Factors, Antinuclear[tiab] OR Antinuclear Factor[tiab] OR Factor, Antinuclear[tiab] OR Antinuclear Antibodies[tiab] OR Antinuclear Antibody[tiab] OR Antibody, Antinuclear[tiab] OR Fluorescent Antinuclear Antibodies[tiab] OR Antibodies, FluorescentAntinuclear[tiab] OR Antinuclear Antibodies, Fluorescent[tiab] OR Antibodies, Anti-DNA[tiab] OR Antibodies, Anti DNA[tiab] OR Anti-DNA Antibodies[tiab] OR Anti DNA Antibodies[tiab] OR ANA[tiab] OR antimitochondrial antibod*[tiab] OR Anti-mitochondrial antibod*[tiab] OR AMA[tiab]	153.032
#3	**"Enzyme-Linked Immunosorbent Assay"[Mesh]** OR Assay, Enzyme-Linked Immunosorbent[tiab] OR Assays, Enzyme-Linked Immunosorbent[tiab] OR Enzyme Linked Immunosorbent Assay[tiab] OR Enzyme-Linked Immunosorbent Assays[tiab] OR Immunosorbent Assay, Enzyme-Linked[tiab] OR Immunosorbent Assays, Enzyme-Linked[tiab] OR ELISA[tiab] OR Sp100[tiab] OR Anti-Sp100[tiab] OR SP 100[tiab] OR **"Sp100 protein, human"** [Supplementary Concept] OR Sp100 nuclear antigen, human[tiab] OR nuclear dot-associated Sp100 protein, human[tiab] OR Sp100b protein, human[tiab]	333.089
#4	#2 OR #3	469.183
#5	#1 AND #4	3.012
	Outcome	
#6	**"Sensitivity and Specificity"[Mesh]** OR Specificity and Sensitivity[tiab] OR Sensitivit*[tiab] OR Specificit*[tiab]	1.792.619
#7	#5 AND #6	424
	Filter	
#8	Abstract available, Deutsch und Englisch	393
#9	Publikationszeitraum 15.07.2022 - date of search	**18**

Recherche Cochrane (21.05.2024)

#1	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	393

#2	(Liver Cirrhosis, Biliary OR Liver Cirrhosis, Biliary OR Biliary liver cirrhosis OR Liver Cirrhoses, Biliary OR Biliary Cirrhosis OR Cirrhosis, Biliary OR Biliary Cirrhosis, Primary 1 OR Liver Cirrhosis, Obstructive OR Obstructive Liver Cirrhosis OR Primary Biliary Cholangitis OR Biliary Cholangitides, Primary OR Biliary Cholangitis, Primary OR Cholangitides, Primary Biliary OR Cholangitis, Primary Biliary OR Primary Biliary Cholangitides OR Biliary Cirrhosis, Primary OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive OR Primary Biliary Cirrhosis OR PBC):ti,ab,kw	1891
#3	#1 OR #2	1891
#4	MeSH descriptor: [Autoantibodies] explode all trees	1434
#5	MeSH descriptor: [Antibodies, Antinuclear] explode all trees	134
#6	(Autoantibodies OR autoantibod* OR Antibodies, Antinuclear OR Antinuclear Factors OR Factors, Antinuclear OR Antinuclear Factor OR Factor, Antinuclear OR Antinuclear Antibodies OR Antinuclear Antibody OR Antibody, Antinuclear OR Fluorescent Antinuclear Antibodies OR Antibodies, Fluorescent Antinuclear OR Antinuclear Antibodies, Fluorescent OR Antibodies, Anti-DNA OR Antibodies, Anti DNA OR Anti-DNA Antibodies OR Anti DNA Antibodies OR ANA OR antimitochondrial antibod* OR Anti-mitochondrial antibod* OR AMA):ti,ab,kw	4326
#7	MeSH descriptor: [Enzyme-Linked Immunosorbent Assay] explode all trees	3002
#8	("Enzyme-Linked Immunosorbent Assay" OR Assay, Enzyme-Linked Immunosorbent OR Assays, Enzyme-Linked Immunosorbent OR Enzyme Linked Immunosorbent Assay OR Enzyme-Linked Immunosorbent Assays OR Immunosorbent Assay, Enzyme-Linked OR Immunosorbent Assays, Enzyme-Linked OR ELISA OR Sp100 nuclear antigen, human OR nuclear dot-associated Sp100 protein, human OR Sp100b protein, human):ti,ab,kw	17828
#9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	22152
#10	#3 AND #9	97
#11	MeSH descriptor: [Sensitivity and Specificity] explode all trees	21806
#12	(Sensitivity and Specificity OR Specificity and Sensitivity OR Sensitivit* OR Specificit*):ti,ab,kw	78076
#13	#11 OR #12	86789
#14	#10 AND #13 with Cochrane Library publication date Between Jul 2022 and May 2024	**1**

AILE 1. Update – PICO 1.1



PICO 1.2

Recherche Pubmed (21.05.2024)

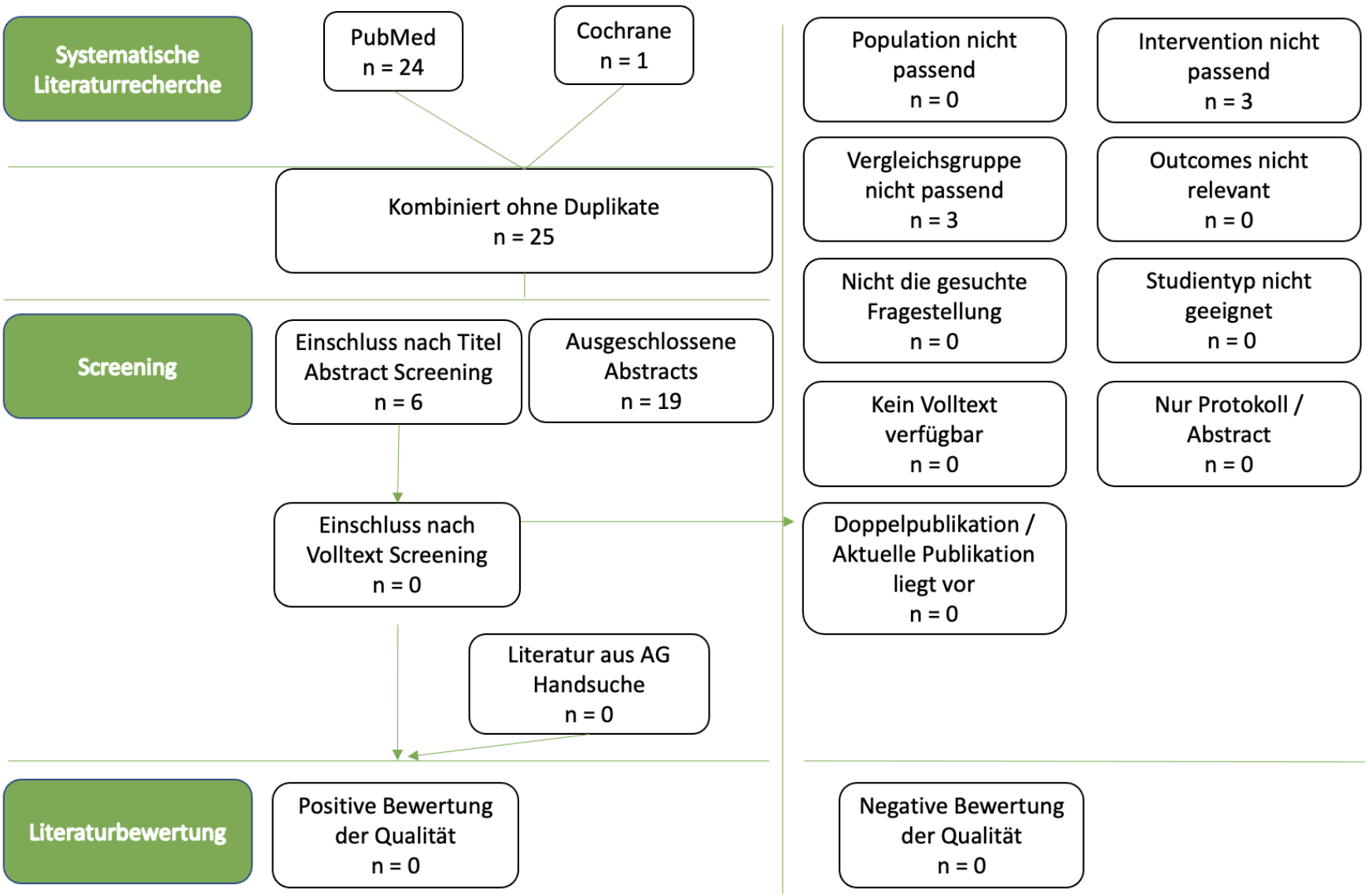
Nummer	Suchbegriffe	Treffer
	Population	
#1	**Liver Cirrhosis, Biliary[Mesh]** OR Liver Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary liver cirrhosis[tiab] OR Liver Cirrhoses, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary 1[tiab] OR Liver Cirrhosis, Obstructive[tiab] OR Obstructive Liver Cirrhosis[tiab] OR **Primary Biliary Cholangitis[tiab]** OR Biliary Cholangitides, Primary[tiab] OR Biliary Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitides, Primary Biliary[tiab] OR Cholangitis, Primary Biliary[tiab] OR Primary Biliary Cholangitides[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive[tiab] OR Primary Biliary Cirrhosis[tiab] OR PBC[tiab]	20.917
	Intervention	
#2	**"Autoantibodies"[Mesh]** OR autoantibod*[tiab] OR **"Antibodies, Antinuclear"[Mesh]** OR Antinuclear Factors[tiab] OR Factors, Antinuclear[tiab] OR Antinuclear Factor[tiab] OR Factor, Antinuclear[tiab] OR Antinuclear Antibodies[tiab] OR Antinuclear Antibody[tiab] OR Antibody, Antinuclear[tiab] OR Fluorescent Antinuclear Antibodies[tiab] OR Antibodies, Fluorescent Antinuclear[tiab] OR Antinuclear Antibodies, Fluorescent[tiab] OR Antibodies, Anti-DNA[tiab] OR Antibodies, Anti DNA[tiab] OR Anti-DNA Antibodies[tiab] OR Anti DNA Antibodies[tiab] OR ANA[tiab] OR antimitochondrial antibod*[tiab] OR Anti-mitochondrial antibod*[tiab] OR AMA[tiab]	153.032
#3	**"Enzyme-Linked Immunosorbent Assay"[Mesh]** OR Assay, Enzyme-Linked Immunosorbent[tiab] OR Assays, Enzyme-Linked Immunosorbent[tiab] OR Enzyme Linked Immunosorbent Assay[tiab] OR Enzyme-Linked Immunosorbent Assays[tiab] OR Immunosorbent Assay, Enzyme-Linked[tiab] OR Immunosorbent Assays, Enzyme-Linked[tiab] OR ELISA[tiab] OR gp210[tiab] OR anti-gp210[tiab] OR gp 210[tiab] OR "gp210 protein, Drosophila" [Supplementary Concept]	332.609
#4	#2 OR #3	468.677
#5	#1 AND #4	3.013
	Outcome	
#6	**"Sensitivity and Specificity"[Mesh]** OR Specificity and Sensitivity[tiab] OR Sensitivit*[tiab] OR Specificit*[tiab]	1.792.619
#7	#5 AND #6	425
	Filter	
#8	Abstract available, Deutsch und Englisch	394
#9	Publikationszeitraum 15.07.2022 - date of search	**24**

Recherche Cochrane (21.05.2024)

#1	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	393

#2	(Liver Cirrhosis, Biliary OR Liver Cirrhosis, Biliary OR Biliary liver cirrhosis OR Liver Cirrhoses, Biliary OR Biliary Cirrhosis OR Cirrhosis, Biliary OR Biliary Cirrhosis, Primary 1 OR Liver Cirrhosis, Obstructive OR Obstructive Liver Cirrhosis OR Primary Biliary Cholangitis OR Biliary Cholangitides, Primary OR Biliary Cholangitis, Primary OR Cholangitides, Primary Biliary OR Cholangitis, Primary Biliary OR Primary Biliary Cholangitides OR Biliary Cirrhosis, Primary OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive OR Primary Biliary Cirrhosis OR PBC):ti,ab,kw	1.891
#3	#1 OR #2	1.891
#4	MeSH descriptor: [Autoantibodies] explode all trees	1.434
#5	MeSH descriptor: [Antibodies, Antinuclear] explode all trees	134
#6	(Autoantibodies OR autoantibod* OR Antibodies, Antinuclear OR Antinuclear Factors OR Factors, Antinuclear OR Antinuclear Factor OR Factor, Antinuclear OR Antinuclear Antibodies OR Antinuclear Antibody OR Antibody, Antinuclear OR Fluorescent Antinuclear Antibodies OR Antibodies, Fluorescent Antinuclear OR Antinuclear Antibodies, Fluorescent OR Antibodies, Anti-DNA OR Antibodies, Anti DNA OR Anti-DNA Antibodies OR Anti DNA Antibodies OR ANA OR antimitochondrial antibod* OR Anti-mitochondrial antibod* OR AMA):ti,ab,kw	4.326
#7	MeSH descriptor: [Enzyme-Linked Immunosorbent Assay] explode all trees	3.002
#8	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay OR Assay, Enzyme-Linked Immunosorbent OR Assays, Enzyme-Linked Immunosorbent OR Enzyme Linked Immunosorbent Assay OR Enzyme-Linked Immunosorbent Assays OR Immunosorbent Assay, Enzyme-Linked OR Immunosorbent Assays, Enzyme-Linked OR ELISA OR gp210 OR anti-gp210 OR gp 210 OR "gp210 protein, Drosophila"	18.969
#9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	23.226
#10	#3 AND #9	104
#11	MeSH descriptor: [Sensitivity and Specificity] explode all trees	21.806
#12	(Sensitivity and Specificity OR Specificity and Sensitivity OR Sensitivit* OR Specificit*):ti,ab,kw	78.076
#13	#11 OR #12	86.789
#14	#10 AND #13 with Cochrane Library publication date Between Jul 2022 and May 2024	**1**

AILE 1. Update – PICO 1.2



PICO 1.3

Recherche Pubmed (21.05.2024)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
	Population	
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab]	13.158
	Intervention	
#2	**"Fluorescent Antibody Technique"[Mesh]** OR Antibody Technique, Fluorescent[tiab] OR Antibody Techniques, Fluorescent[tiab] OR Fluorescent Antibody Techniques[tiab] OR Technique, Fluorescent Antibody[tiab] OR Techniques, Fluorescent Antibody[tiab] OR Fluorescent Antinuclear Antibody Test[tiab] OR Immunofluorescence Technic*[tiab] OR Technic, Immunofluorescence[tiab] OR Technics, Immunofluorescence[tiab] OR Immunofluorescence Technique*[tiab] OR Technique, Immunofluorescence[tiab] OR Techniques, Immunofluorescence[tiab] OR Fluorescent Antibody Technic*[tiab] OR Antibody Technic, Fluorescent[tiab] OR Antibody Technics, Fluorescent[tiab] OR Technic, Fluorescent Antibody[tiab] OR Technics, Fluorescent Antibody[tiab] OR Coon's Technic[tiab] OR Coon Technic[tiab] OR Coons Technic[tiab] OR Technic, Coon's[tiab] OR Antinuclear Antibody Test, Fluorescent[tiab] OR Coon's Technique[tiab] OR Coon Technique[tiab] OR Coons Technique[tiab] OR Technique, Coon's[tiab] OR Fluorescent Protein Tracing*[tiab] OR Protein Tracing, Fluorescent[tiab] OR Protein Tracings, Fluorescent[tiab] OR Tracing, Fluorescent Protein[tiab] OR Tracings, Fluorescent Protein[tiab] OR Immunofluorescence[tiab]	233.410
#3	**"Enzyme-Linked Immunosorbent Assay"[Mesh]** OR Assay, Enzyme-Linked Immunosorbent[tiab] OR Assays, Enzyme-Linked Immunosorbent[tiab] OR Enzyme Linked Immunosorbent Assay[tiab] OR Enzyme-Linked Immunosorbent Assays[tiab] OR Immunosorbent Assay, Enzyme-Linked[tiab] OR Immunosorbent Assays, Enzyme-Linked[tiab] OR ELISA[tiab]	332.429
#4	**"Autoantibodies"[Mesh]** OR autoantibod*[tiab] OR smooth muscle antibod*[tiab] OR SMA[tiab] OR anti-smooth muscle antibod*[tiab] OR ASMA[tiab] OR anti-SMA[tiab] OR SMA[tiab]	169.184
#5	**"Actins"[Mesh]** OR Actin*[tiab] OR alpha-Isoactin[tiab] OR alpha Isoactin[tiab] OR beta-Actin[tiab] OR beta Actin[tiab] OR N-Actin[tiab] OR N Actin[tiab] OR G-Actin[tiab] OR G Actin[tiab] OR gamma-Actin[tiab] OR gamma Actin[tiab] OR Isoactin[tiab] OR alpha-Actin[tiab] OR alpha Actin[tiab] OR F-Actin[tiab] OR F Actin[tiab]	424.194
#6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	1.083.899
#7	#1 AND #6	3.532
	Outcome	
#8	**"Sensitivity and Specificity"[Mesh]** OR Specificity and Sensitivity[tiab] OR Sensitivit*[tiab] OR Specificit*[tiab]	1.645.861

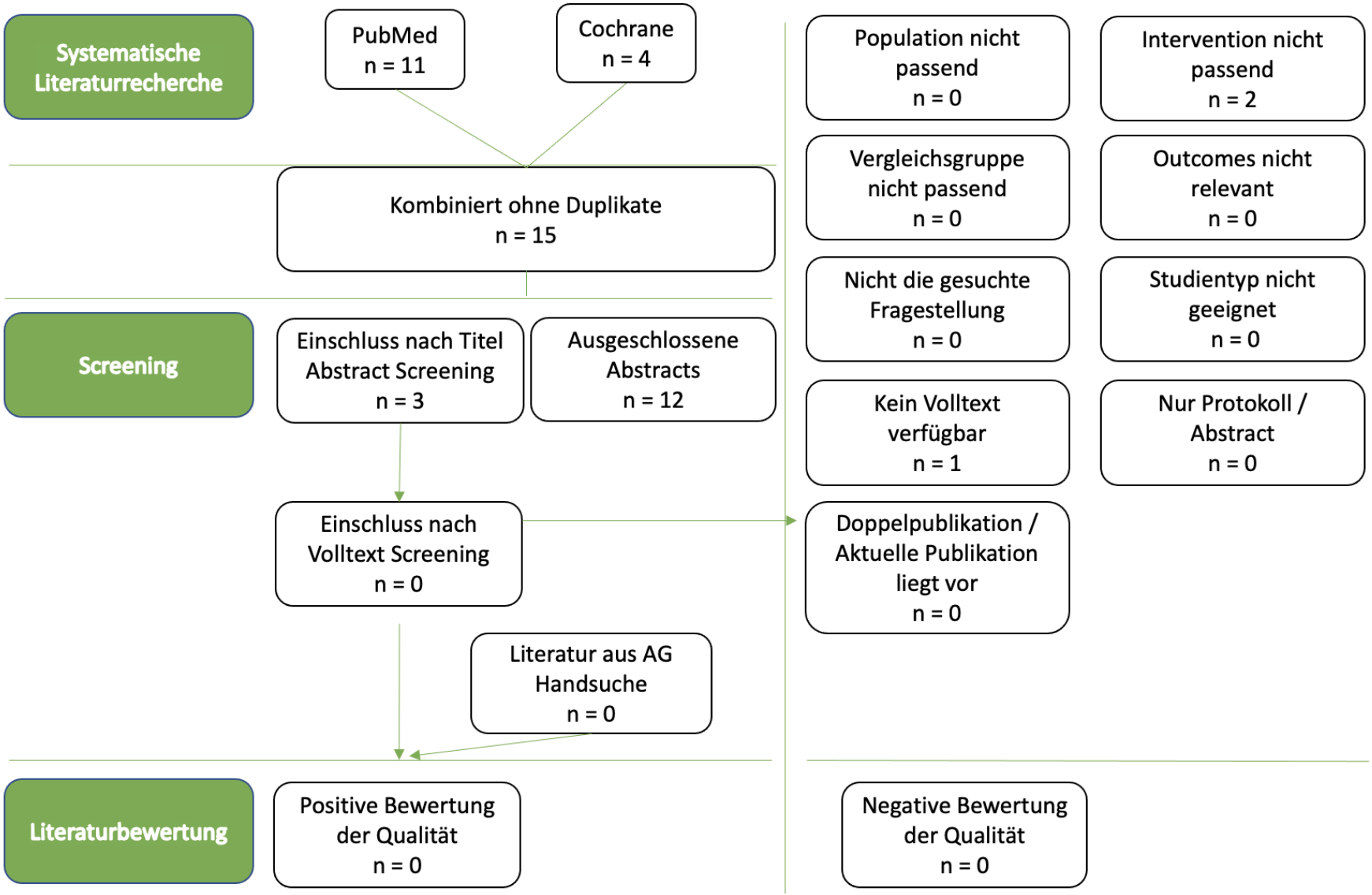
#9	#7 AND #8	398
	Filter	
#10	Abstract available, Deutsch und Englisch	365
#11	Publikationszeitraum 15.07.2022 - date of search	**11**

Recherche Cochrane (21.05.2024)

#1	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	47
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis, Chronic] explode all trees	4.503
#3	(Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitis, Autoimmune OR Autoimmune Hepatitides OR Hepatitides, Autoimmune OR Autoimmune Chronic Hepatitis OR Autoimmune Chronic Hepatitides OR Chronic Hepatitides, Autoimmune OR Chronic Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitides, Autoimmune Chronic OR Hepatitis, Autoimmune Chronic OR Autoimmune Hepatitis OR AIH OR "Hepatitis, Chronic" OR Hepatitis, Chronic OR Chronic Hepatitis OR Cryptogenic Chronic Hepatitis OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic OR Hepatitis, Chronic Active OR Chronic Active Hepatitis OR Hepatitis, Chronic Persistent OR Chronic Persistent Hepatitides OR Chronic Persistent Hepatitis):ti,ab,kw	13.219
#4	#1 OR #2 OR #3	13.219
#5	MeSH descriptor: [Fluorescent Antibody Technique] explode all trees	368
#6	("Fluorescent Antibody Technique" OR Antibody Technique, Fluorescent OR Antibody Techniques, Fluorescent OR Fluorescent Antibody Techniques OR Technique, Fluorescent Antibody OR Techniques, Fluorescent Antibody OR Fluorescent Antinuclear Antibody Test OR Immunofluorescence Technic* OR Technic, Immunofluorescence OR Technics, Immunofluorescence OR Immunofluorescence Technique* OR Technique, Immunofluorescence OR Techniques, Immunofluorescence OR Fluorescent Antibody Technic* OR Antibody Technic, Fluorescent OR Antibody Technics, Fluorescent OR Technic, Fluorescent Antibody OR Technics, Fluorescent Antibody OR Coon's Technic OR Coon Technic OR Coons Technic OR Technic, Coon's OR Antinuclear Antibody Test, Fluorescent OR Coon's Technique OR Coon Technique OR Coons Technique OR Technique, Coon's OR Fluorescent Protein Tracing* OR Protein Tracing, Fluorescent OR Protein Tracings, Fluorescent OR Tracing, Fluorescent Protein OR Tracings, Fluorescent Protein OR Immunofluorescence):ti,ab,kw	1.381
#7	MeSH descriptor: [Enzyme-Linked Immunosorbent Assay] explode all trees	3.002
#8	("Enzyme-Linked Immunosorbent Assay" OR Assay, Enzyme-Linked Immunosorbent OR Assays, Enzyme-Linked Immunosorbent OR Enzyme Linked Immunosorbent Assay OR Enzyme-Linked Immunosorbent Assays OR Immunosorbent Assay, Enzyme-Linked OR Immunosorbent Assays, Enzyme-Linked OR ELISA):ti,ab,kw	17.828
#9	MeSH descriptor: [Autoantibodies] explode all trees	1.434
#10	("Autoantibodies" OR autoantibod* OR smooth muscle antibod* OR SMA OR anti-smooth muscle antibod* OR ASMA OR anti-SMA OR SMA):ti,ab,kw	3.742
#11	MeSH descriptor: [Actins] explode all trees	65

#12	("Actins" OR Actin* OR alpha-Isoactin OR alpha Isoactin OR beta-Actin OR beta Actin OR N-Actin OR N Actin OR G-Actin OR G Actin OR gamma-Actin OR gamma Actin OR Isoactin OR alpha-Actin OR alpha Actin OR F-Actin OR F Actin):ti,ab,kw	24.272
#13	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	46.899
#14	#4 AND #13	821
#15	MeSH descriptor: [Sensitivity and Specificity] explode all trees	21.806
#16	("Sensitivity and Specificity" OR Specificity and Sensitivity OR Sensitivit* OR Specificit*):ti,ab,kw	78.076
#17	#15 OR #16	86.789
#18	#14 AND #17 with Publication Year from 2022 to 2024, with Cochrane Library publication date Between Jul 2022 and May 2024, in Trials	**4**

AILE 1. Update – PICO 1.3



PICO 1.4

Recherche Pubmed (21.05.2024)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
	Population	
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab]	13.158
#2	**Liver Cirrhosis, Biliary[Mesh**] OR Liver Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary liver cirrhosis[tiab] OR Liver Cirrhoses, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary 1[tiab] OR Liver Cirrhosis, Obstructive[tiab] OR Obstructive Liver Cirrhosis[tiab] OR **Primary Biliary Cholangitis[tiab]** OR Biliary Cholangitides, Primary[tiab] OR Biliary Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitides, Primary Biliary[tiab] OR Cholangitis, Primary Biliary[tiab] OR Primary Biliary Cholangitides[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive[tiab] OR Primary Biliary Cirrhosis[tiab] OR PBC[tiab]	20.917
#3	**"Cholangitis, Sclerosing"[Mesh]** OR Cholangitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangiitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangiitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangiitides[tiab] OR Sclerosing Cholangiitis[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangitides, Primary Sclerosing[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitides, Primary[tiab] OR Sclerosing Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Primary Sclerosing[tiab] OR PSC[tiab]	26.985
#4	#1 OR #2 OR #3	54.956
	Intervention	
#5	**Elasticity Imaging Techniques[Mesh]** OR elastograph*[tiab] OR Elasticity Imaging Technique[tiab] OR Imaging Technique, Elasticity[tiab] OR Imaging Techniques, Elasticity[tiab] OR Technique, Elasticity Imaging[tiab] OR Techniques, Elasticity Imaging[tiab] OR Tissue Elasticity Imaging[tiab] OR Elasticity Imaging, Tissue[tiab] OR Elasticity Imagings, Tissue[tiab] OR Imaging, Tissue Elasticity[tiab] OR Imagings, Tissue Elasticity[tiab] OR Tissue Elasticity Imagings[tiab] OR Elastography[tiab] OR Elastographies[tiab] OR Vibro-Acoustography[tiab] OR Vibro Acoustography[tiab] OR Vibro-Acoustographies[tiab] OR Magnetic Resonance Elastography[tiab] OR Elastographies, Magnetic Resonance[tiab] OR Elastography, Magnetic Resonance[tiab] OR Magnetic Resonance Elastographies[tiab] OR Resonance Elastographies, Magnetic[tiab] OR Resonance Elastography, Magnetic[tiab] OR Sonoelastography[tiab] OR Sonoelastographies[tiab] OR Acoustic Radiation Force Impulse Imaging[tiab] OR ARFI Imaging[tiab] OR ARFI Imagings[tiab] OR Imaging, ARFI[tiab] OR Imagings, ARFI[tiab] OR Elastograms[tiab] OR Elastogram[tiab]	24.209
#6	("Liver"[Mesh] OR liver[tiab]) AND (**Biopsy[Mesh]** OR biopsy[tiab])	54.696
#7	#4 AND #5 AND #6	123
	Filter	
#8	Abstract available, Deutsch und Englisch	117
#9	Publikationszeitraum 09.08.2022 - date of search	**12**

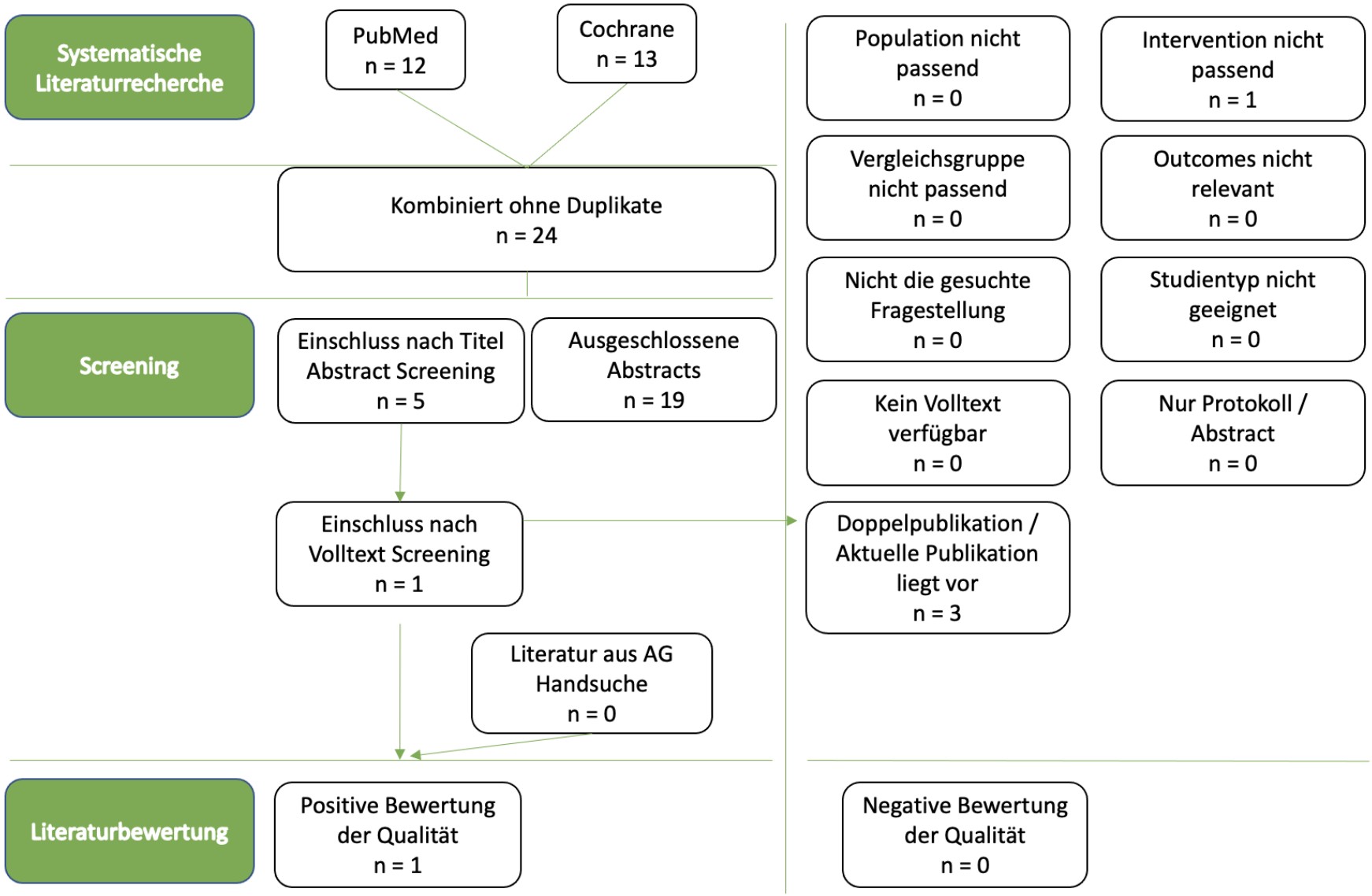
Recherche Cochrane (21.05.2024)

#1	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	47

#2	MeSH descriptor: [Hepatitis, Chronic] explode all trees	4.503
#3	(Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitis, Autoimmune OR Autoimmune Hepatitides OR Hepatitides, Autoimmune OR Autoimmune Chronic Hepatitis OR Autoimmune Chronic Hepatitides OR Chronic Hepatitides, Autoimmune OR Chronic Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitides, Autoimmune Chronic OR Hepatitis, Autoimmune Chronic OR Autoimmune Hepatitis OR AIH OR "Hepatitis, Chronic" OR Hepatitis, Chronic OR Chronic Hepatitis OR Cryptogenic Chronic Hepatitis OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic OR Hepatitis, Chronic Active OR Chronic Active Hepatitis OR Hepatitis, Chronic Persistent OR Chronic Persistent Hepatitides OR Chronic Persistent Hepatitis):ti,ab,kw	13.219
#4	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	393
#5	(Liver Cirrhosis, Biliary OR Liver Cirrhosis, Biliary OR Biliary liver cirrhosis OR Liver Cirrhoses, Biliary OR Biliary Cirrhosis OR Cirrhosis, Biliary OR Biliary Cirrhosis, Primary 1 OR Liver Cirrhosis, Obstructive OR Obstructive Liver Cirrhosis OR Primary Biliary Cholangitis OR Biliary Cholangitides, Primary OR Biliary Cholangitis, Primary OR Cholangitides, Primary Biliary OR Cholangitis, Primary Biliary OR Primary Biliary Cholangitides OR Biliary Cirrhosis, Primary OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive OR Primary Biliary Cirrhosis OR PBC):ti,ab,kw	1.891
#6	MeSH descriptor: [Cholangitis, Sclerosing] explode all trees	144
#7	("Cholangitis, Sclerosing" OR Cholangitis, Sclerosing OR Cholangitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangitides OR Sclerosing Cholangitis OR Cholangiitis, Sclerosing OR Cholangiitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangiitides OR Sclerosing Cholangiitis OR Primary Sclerosing Cholangitis OR Cholangitides, Primary Sclerosing OR Primary Sclerosing Cholangitides OR Sclerosing Cholangitides, Primary OR Sclerosing Cholangitis, Primary OR Cholangitis, Primary Sclerosing OR PSC):ti,ab,kw	817
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	15.584
#9	MeSH descriptor: [Elasticity Imaging Techniques] explode all trees	253
#10	(Elasticity Imaging Techniques OR elastograph* OR Elasticity Imaging Technique OR Imaging Technique, Elasticity OR Imaging Techniques, Elasticity OR Technique, Elasticity Imaging OR Techniques, Elasticity Imaging OR Tissue Elasticity Imaging OR Elasticity Imaging, Tissue OR Elasticity Imagings, Tissue OR Imaging, Tissue Elasticity OR Imagings, Tissue Elasticity OR Tissue Elasticity Imagings OR Elastography OR Elastographies OR Vibro-Acoustography OR Vibro Acoustography OR Vibro-Acoustographies OR Magnetic Resonance Elastography OR Elastographies, Magnetic Resonance OR Elastography, Magnetic Resonance OR Magnetic Resonance Elastographies OR Resonance Elastographies, Magnetic OR Resonance Elastography, Magnetic OR Sonoelastography OR Sonoelastographies OR Acoustic Radiation Force Impulse Imaging OR ARFI Imaging OR ARFI Imagings OR Imaging, ARFI OR Imagings, ARFI OR Elastograms OR Elastogram):ti,ab,kw	1.464
#11	#9 OR #10	1.464
#12	MeSH descriptor: [Liver] explode all trees	4.640
#13	(liver):ti,ab,kw	65.977

#14	#12 OR #13	66.049
#15	MeSH descriptor: [Biopsy] explode all trees	7.861
#16	(biops* OR biopsy):ti,ab,kw	39.057
#17	#15 OR #16	40.341
#18	#14 AND #17	4.961
#19	#8 AND #11 AND #18 with Publication Year from 2022 to 2024, in Trials	**13**

AILE 1. Update – PICO 1.4



PICO 1.5

Recherche Pubmed (21.05.2024)

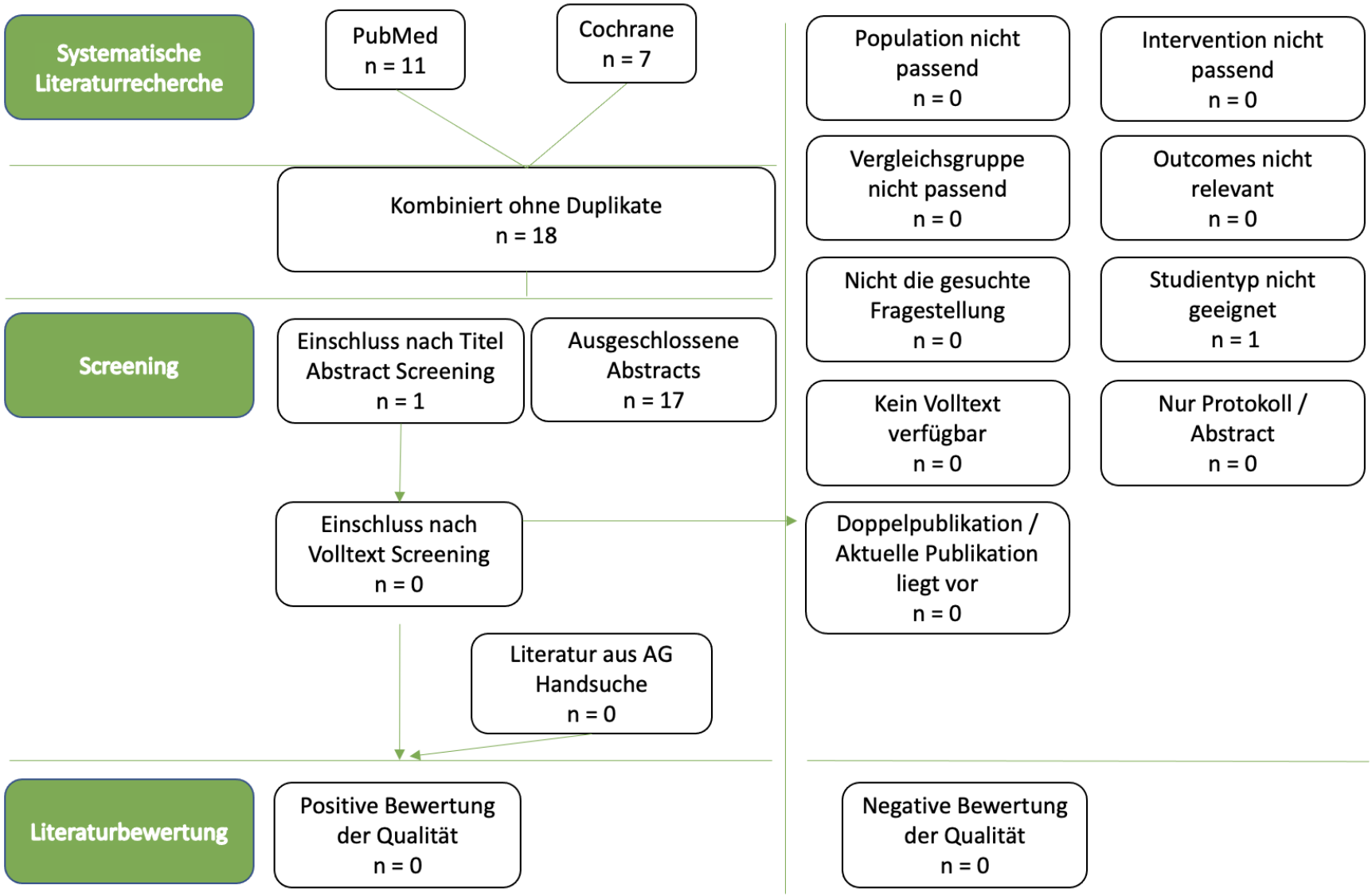
Population		
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab]	13.158
#2	**Liver Cirrhosis, Biliary[Mesh**] OR Liver Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary liver cirrhosis[tiab] OR Liver Cirrhoses, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary 1[tiab] OR Liver Cirrhosis, Obstructive[tiab] OR Obstructive Liver Cirrhosis[tiab] OR **Primary Biliary Cholangitis[tiab]** OR Biliary Cholangitides, Primary[tiab] OR Biliary Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitides, Primary Biliary[tiab] OR Cholangitis, Primary Biliary[tiab] OR Primary Biliary Cholangitides[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive[tiab] OR Primary Biliary Cirrhosis[tiab] OR PBC[tiab]	20.917
#3	**"Cholangitis, Sclerosing"[Mesh]** OR Cholangitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangiitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangiitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangiitides[tiab] OR Sclerosing Cholangiitis[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangitides, Primary Sclerosing[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitides, Primary[tiab] OR Sclerosing Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Primary Sclerosing[tiab] OR PSC[tiab]	26.985
#4	#1 OR #2 OR #3	54.956
Intervention		
#5	Vitamin D[Mesh] OR vitamin[tiab] OR calcitriol[tiab] OR **"Vitamins" [Pharmacological Action]**	455.250
#6	supplement*[tiab] OR **"Dietary Supplements"[Mesh]** OR Dietary Supplement[tiab] OR Supplements, Dietary[tiab] OR Dietary Supplementations[tiab] OR Supplementations, Dietary[tiab] OR Food Supplementations[tiab] OR Food Supplements[tiab] OR Food Supplement[tiab] OR Supplement, Food[tiab] OR Supplements, Food[tiab] OR Nutraceuticals[tiab] OR Nutraceutical[tiab] OR Nutriceuticals[tiab] OR Nutriceutical[tiab] OR Neutraceuticals[tiab] OR Neutraceutical[tiab] OR Herbal Supplements[tiab] OR Herbal Supplement[tiab] OR Supplement, Herbal[tiab] OR Supplements, Herbal[tiab]	492.403
#7	#4 AND #5 AND #6	132
Filter		
#8	Abstract available, Deutsch und Englisch	126
#9	Publikationszeitraum 11.8.2022- date of search	**11**

Recherche Cochrane (21.05.2024)

#1	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	47
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis, Chronic] explode all trees	4.503

#3	(Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitis, Autoimmune OR Autoimmune Hepatitides OR Hepatitides, Autoimmune OR Autoimmune Chronic Hepatitis OR Autoimmune Chronic Hepatitides OR Chronic Hepatitides, Autoimmune OR Chronic Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitides, Autoimmune Chronic OR Hepatitis, Autoimmune Chronic OR Autoimmune Hepatitis OR AIH OR "Hepatitis, Chronic" OR Hepatitis, Chronic OR Chronic Hepatitis OR Cryptogenic Chronic Hepatitis OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic OR Hepatitis, Chronic Active OR Chronic Active Hepatitis OR Hepatitis, Chronic Persistent OR Chronic Persistent Hepatitides OR Chronic Persistent Hepatitis):ti,ab,kw	13.219
#4	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	393
#5	(Liver Cirrhosis, Biliary OR Liver Cirrhosis, Biliary OR Biliary liver cirrhosis OR Liver Cirrhoses, Biliary OR Biliary Cirrhosis OR Cirrhosis, Biliary OR Biliary Cirrhosis, Primary 1 OR Liver Cirrhosis, Obstructive OR Obstructive Liver Cirrhosis OR Primary Biliary Cholangitis OR Biliary Cholangitides, Primary OR Biliary Cholangitis, Primary OR Cholangitides, Primary Biliary OR Cholangitis, Primary Biliary OR Primary Biliary Cholangitides OR Biliary Cirrhosis, Primary OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive OR Primary Biliary Cirrhosis OR PBC):ti,ab,kw	1.891
#6	MeSH descriptor: [Cholangitis, Sclerosing] explode all trees	144
#7	("Cholangitis, Sclerosing" OR Cholangitis, Sclerosing OR Cholangitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangitides OR Sclerosing Cholangitis OR Cholangiitis, Sclerosing OR Cholangiitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangiitides OR Sclerosing Cholangiitis OR Primary Sclerosing Cholangitis OR Cholangitides, Primary Sclerosing OR Primary Sclerosing Cholangitides OR Sclerosing Cholangitides, Primary OR Sclerosing Cholangitis, Primary OR Cholangitis, Primary Sclerosing OR PSC):ti,ab,kw	817
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	15.584
#9	MeSH descriptor: [Vitamin D] explode all trees	7.921
#10	(Vitamin D OR vitamin OR calcitriol OR Vitamins):ti,ab,kw	39.458
#11	#9 OR #10	39.735
#12	MeSH descriptor: [Dietary Supplements] explode all trees	19.990
#13	(supplement* OR "Dietary Supplements" OR Dietary Supplement OR Supplements, Dietary OR Dietary Supplementations OR Supplementations, Dietary OR Food Supplementations OR Food Supplements OR Food Supplement OR Supplement, Food OR Supplements, Food OR Nutraceuticals OR Nutraceutical OR Nutriceuticals OR Nutriceutical OR Neutraceuticals OR Neutraceutical OR Herbal Supplements OR Herbal Supplement OR Supplement, Herbal OR Supplements, Herbal):ti,ab,kw	89.185
#14	#12 OR #13	91.576
#15	#8 AND #11 AND #14 with Publication Year from 2022 to 2024, in Trials	**7**

AILE 1. Update – PICO 1.5



PICO 2.1

Recherche Pubmed (22.05.2024)

#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab] OR **"Hepatitis, Chronic"[Mesh]** OR Hepatitis, Chronic[tiab] OR Chronic Hepatitis[tiab] OR Cryptogenic Chronic Hepatitis[tiab] OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic[tiab] OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic[tiab] OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic[tiab] OR Hepatitis, Chronic Active[tiab] OR Chronic Active Hepatitis[tiab] OR Hepatitis, Chronic Persistent[tiab] OR Chronic Persistent Hepatitides[tiab] OR Chronic Persistent Hepatitis[tiab]	85.525
Intervention		
#2	**Prednisone[Mesh]** OR prednison*[tiab] OR **Prednisolone[Mesh]** OR prednisolon*[tiab]	123.071
#3	**Azathioprine[Mesh]** OR Azathioprin*[tiab]	25.243
#4	#2 OR #3	138.552
#5	#1 AND #4	**2.545**
Outcome		

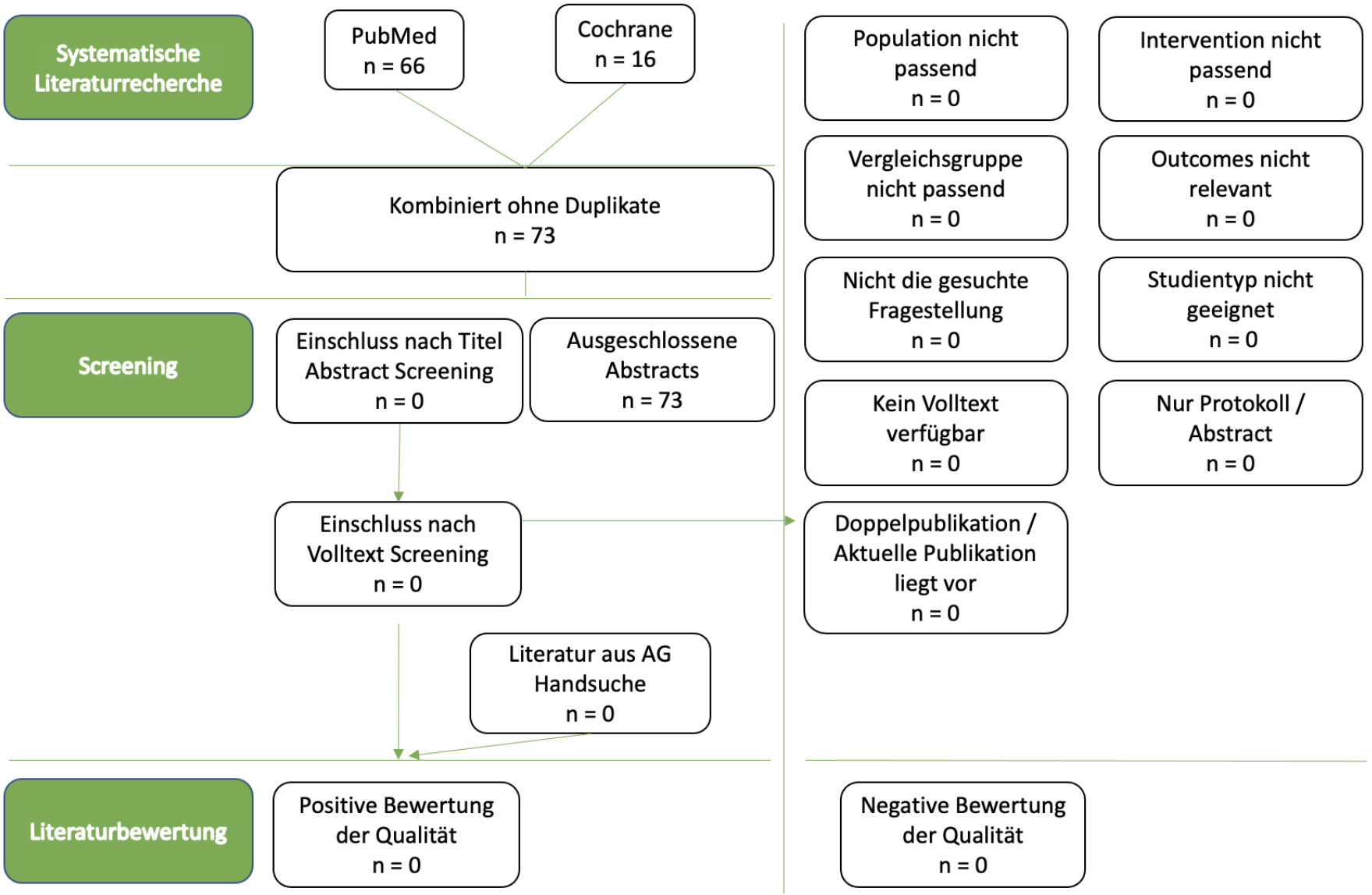
#6	**"Survival"[Mesh]** OR surviv*[tiab] OR **"Disease Progression"[Mesh]** OR Disease Progression*[tiab] OR Progression, Disease[tiab] OR Progressions, Disease[tiab] OR Disease Exacerbation[tiab] OR progress*[tiab] OR **"Fibrosis"[Mesh]** OR Fibrosis[tiab] OR Fibroses[tiab] OR Cirrhosis[tiab] OR Normalization liver enzyme[tiab] OR liver enzyme normalization[tiab] OR **"Transaminases"[Mesh]** OR Aminotransferases[tiab] OR Aminotransferase[tiab] OR Transaminase[tiab] OR **"Alanine Transaminase"[Mesh]** OR Transaminase, Alanine[tiab] OR Glutamic-Alanine Transaminase[tiab] OR Glutamic Alanine Transaminase[tiab] OR Transaminase, Glutamic-Alanine[tiab] OR Alanine-2-Oxoglutarate Aminotransferase[tiab] OR Alanine 2 Oxoglutarate Aminotransferase[tiab] OR Aminotransferase, Alanine-2-Oxoglutarate Alanine Aminotransferase[tiab] OR Aminotransferase, Alanine[tiab] OR Glutamic-Pyruvic Transaminase[tiab] OR Glutamic Pyruvic Transaminase[tiab] OR Transaminase, Glutamic-Pyruvic[tiab] OR ALT[tiab] OR **"Aspartate Aminotransferases"[Mesh]** OR Aminotransferases, Aspartate[tiab] OR Aspartate Apoaminotransferase[tiab] OR Apoaminotransferase, Aspartate[tiab] OR Aspartate Transaminase[tiab] OR Transaminase, Aspartate[tiab] OR Glutamic-Oxaloacetic Transaminase[tiab] OR Glutamic Oxaloacetic Transaminase[tiab] OR Transaminase, Glutamic-Oxaloacetic[tiab] OR L-Aspartate-2-Oxoglutarate Aminotransferase[tiab] OR Aminotransferase, L-Aspartate-2-Oxoglutarate[tiab] OR L Aspartate 2 Oxoglutarate Aminotransferase[tiab] OR Aspartate Aminotransferase[tiab] OR Aminotransferase, Aspartate[tiab] OR Glutamate-Aspartate Transaminase[tiab] OR Glutamate Aspartate Transaminase[tiab] OR Transaminase, Glutamate-Aspartate[tiab] OR SGOT[tiab] OR Serum Glutamic-Oxaloacetic Transaminase[tiab] OR Glutamic-Oxaloacetic Transaminase, Serum[tiab] OR Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase[tiab] OR Transaminase, Serum Glutamic-Oxaloacetic[tiab] OR AST[tiab] OR **"Immunoglobulin G"[Mesh]** OR Immunoglobulin G[tiab] OR IgG[tiab] OR IgG Antibody[tiab] OR Antibody, IgG[tiab] OR Gamma Globulin, 7S[tiab] OR 7S Gamma Globulin[tiab] OR IgG2A[tiab] OR IgG2B[tiab] OR Polyglobin[tiab] OR Allerglobuline[tiab] OR IgGT[tiab] OR Immunoglobulin GT[tiab] OR GT, Immunoglobulin[tiab] OR IgG1[tiab] OR IgG4[tiab] OR IgG2[tiab] OR IgG3[tiab]	3.535.937
#7	#5 AND #6	1.443
	Filter	
#8	Abstract available, Deutsch und Englisch	158
#9	Publikationszeitraum 16.11.2022 - date of search	**66**

Recherche Cochrane (22.05.2024)

#1	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	47
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis, Chronic] explode all trees	4503

#3	(Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitis, Autoimmune OR Autoimmune Hepatitides OR Hepatitides, Autoimmune OR Autoimmune Chronic Hepatitis OR Autoimmune Chronic Hepatitides OR Chronic Hepatitides, Autoimmune OR Chronic Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitides, Autoimmune Chronic OR Hepatitis, Autoimmune Chronic OR Autoimmune Hepatitis OR AIH OR "Hepatitis, Chronic" OR Hepatitis, Chronic OR Chronic Hepatitis OR Cryptogenic Chronic Hepatitis OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic OR Hepatitis, Chronic Active OR Chronic Active Hepatitis OR Hepatitis, Chronic Persistent OR Chronic Persistent Hepatitides OR Chronic Persistent Hepatitis):ti,ab,kw	13219
#4	#1 OR #2 OR #3	13219
#5	MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees	4879
#6	MeSH descriptor: [Prednisolone] explode all trees	6026
#7	(Prednisone OR prednison* OR Prednisolone OR prednisolon*):ti,ab,kw	18463
#8	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1453
#9	(Azathioprine OR Azathioprin*):ti,ab,kw	3579
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	22484
#11	#4 AND #10	329
#12	#11 with Cochrane Library publication date Between Dec 2022 and May 2024	**16**

AILE 1. Update – PICO 2.1



PICO 2.2

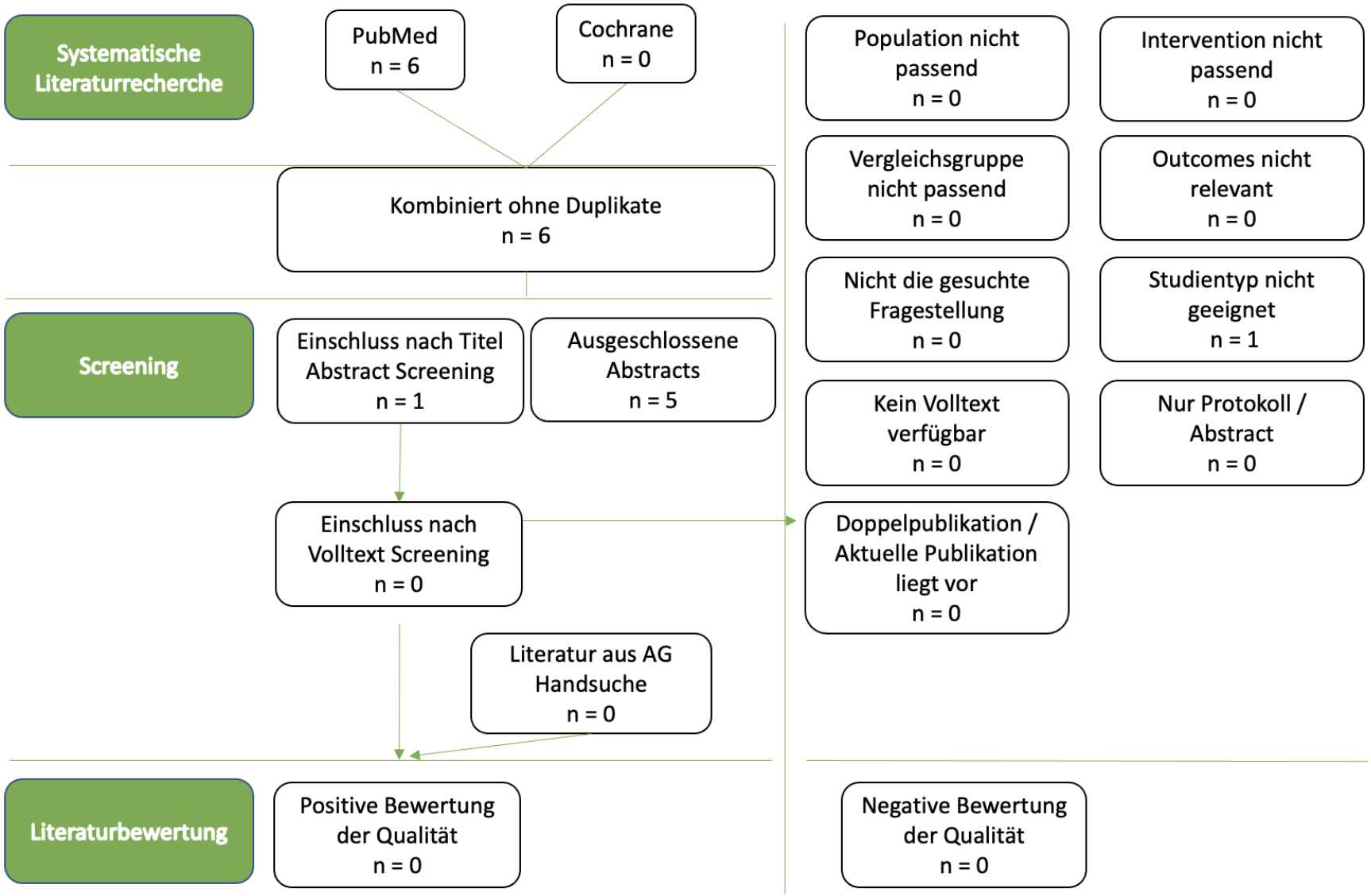
Recherche Pubmed (22.05.2024)

Population		
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab]	13.088
Intervention		
#2	**Prednisone[Mesh]** OR prednison*[tiab] OR **Prednisolone[Mesh]** OR prednisolon*[tiab]	123.071
#3	**Budesonide[Mesh]** OR budesonid*[tiab]	7.448
#4	#1 AND #2 AND #3	66
Filter		
#5	Abstract available, Deutsch und Englisch	55
#6	Publikationszeitraum 14.11.2024 to Date of search	**6**

Recherche Cochrane (22.05.2024)

#1	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	47
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis, Chronic] explode all trees	4.503
#3	(Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitis, Autoimmune OR Autoimmune Hepatitides OR Hepatitides, Autoimmune OR Autoimmune Chronic Hepatitis OR Autoimmune Chronic Hepatitides OR Chronic Hepatitides, Autoimmune OR Chronic Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitides, Autoimmune Chronic OR Hepatitis, Autoimmune Chronic OR Autoimmune Hepatitis OR AIH OR "Hepatitis, Chronic" OR Hepatitis, Chronic OR Chronic Hepatitis OR Cryptogenic Chronic Hepatitis OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic OR Hepatitis, Chronic Active OR Chronic Active Hepatitis OR Hepatitis, Chronic Persistent OR Chronic Persistent Hepatitides OR Chronic Persistent Hepatitis):ti,ab,kw	13219
#4	#1 OR #2 OR #3	13.219
#5	MeSH descriptor: [Prednisolone] explode all trees	6.026
#6	(Prednisone OR prednison* OR Prednisolone OR prednisolon*):ti,ab,kw	18463
#7	#5 OR #6	20452
#8	MeSH descriptor: [Budesonide] explode all trees	2283
#9	(Budesonide OR budesonid*):ti,ab,kw	5518
#10	#8 OR #9	5518
#11	#4 AND #7 AND #10	17
#12	#11 with Cochrane Library publication date Between Dec 2022 and May 2024	**0**

AILE 1. Update – PICO 2.2



PICO 2.3

Recherche Pubmed (22.05.2024)

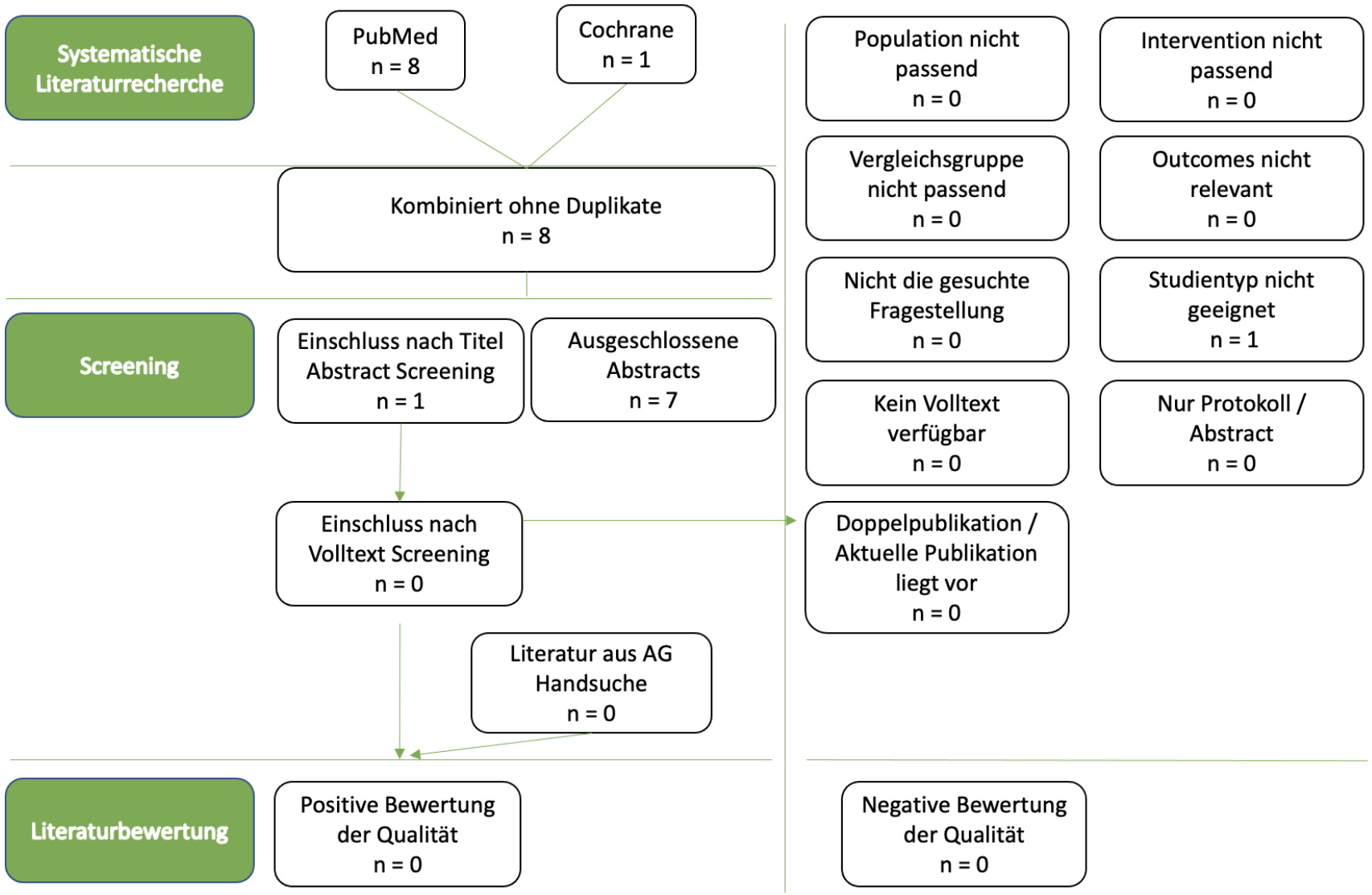
Population		
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab]	13.088
Intervention		
#2	Anti TNF[tiab] OR Anti-tnf[tiab] OR **Adalimumab[Mesh]** OR Adalimumab[tiab] OR Humira[tiab] OR Adalimumab-adbm[tiab] OR Amjevita[tiab] OR Adalimumab-atto[tiab] OR Cyltezo[tiab] OR D2E7 Antibody[tiab] OR Antibody, D2E7[tiab] OR golimumab [Supplementary Concept] OR Simponi OR **golimumab[tiab]** OR **Infliximab[Mesh]** OR Monoclonal Antibody cA2[tiab] OR cA2, Monoclonal Antibody[tiab] OR MAb cA2[tiab] OR Infliximab-abda[tiab] OR Renflexis[tiab] OR Infliximab-dyyb[tiab] OR Inflectra[tiab] OR Remicade[tiab] OR infliximab[tiab] OR **Cyclosporine[Mesh]** OR Cyclosporin*[tiab] OR Neoral[tiab] OR CyA-NOF[tiab] OR CyA NOF[tiab] OR Sandimmun*[tiab] OR CsA-Neoral[tiab] OR CsA Neoral[tiab] OR CsANeoral[tiab] OR OL 27-400[tiab] OR OL 27 400[tiab] OR OL 27400[tiab] OR **"Tacrolimus"[Mesh]** OR "Tacrolimus"[tiab] OR Prograf[tiab] OR Prograft[tiab] OR FR-900506[tiab] OR FR 900506[tiab] OR FR900506[tiab] OR FK-506[tiab] OR FK 506[tiab] OR FK506[tiab]	114.248
#3	**Mycophenolic Acid[Mesh]** OR Mycophenolic Acid[tiab] OR Mycophenolate Mofetil[tiab] OR Mofetil, Mycophenolate[tiab] OR Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester[tiab] OR Cellcept[tiab] OR Mycophenolate Sodium[tiab] OR Sodium Mycophenolate[tiab] OR Mycophenolate, Sodium[tiab] OR Myfortic[tiab] OR Mycophenolate Mofetil Hydrochloride[tiab] OR Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate[tiab] OR RS 61443[tiab] OR RS-61443[tiab] OR RS61443[tiab]	16.250
#4	#1 AND #2 AND #3	107
Filter		
#5	Abstract available, Deutsch und Englisch	89
#6	Publikationszeitraum 15.07.2022 - date of search	**8**

Recherche Cochrane (22.05.2024)

#1	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	47
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis, Chronic] explode all trees	4503
#3	(Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitis, Autoimmune OR Autoimmune Hepatitides OR Hepatitides, Autoimmune OR Autoimmune Chronic Hepatitis OR Autoimmune Chronic Hepatitides OR Chronic Hepatitides, Autoimmune OR Chronic Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitides, Autoimmune Chronic OR Hepatitis, Autoimmune Chronic OR Autoimmune Hepatitis OR AIH OR "Hepatitis, Chronic" OR Hepatitis, Chronic OR Chronic Hepatitis OR Cryptogenic Chronic Hepatitis OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic OR Hepatitis, Chronic Active OR Chronic Active Hepatitis OR Hepatitis, Chronic Persistent OR Chronic Persistent Hepatitides OR Chronic Persistent Hepatitis):ti,ab,kw	13.219
#4	#1 OR #2 OR #3	13.219

#5	MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees	1163
#6	MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees	1068
#7	MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees	3823
#8	MeSH descriptor: [Tacrolimus] explode all trees	2517
#9	(Anti TNF OR Anti-tnf OR Adalimumab OR Adalimumab OR Humira OR Adalimumab-adbm OR Amjevita OR Adalimumab-atto OR Cyltezo OR D2E7 OR golimumab OR Simponi OR golimumab OR Infliximab OR Monoclonal Antibody cA2 OR cA2, Monoclonal Antibody OR MAb cA2 OR Infliximab-abda OR Renflexis OR Infliximab-dyyb OR Inflectra OR Remicade OR infliximab OR Cyclosporine OR Cyclosporin* OR Neoral OR CyA-NOF OR CyA NOF OR Sandimmun* OR CsA-Neoral OR CsA Neoral OR CsANeoral OR "Tacrolimus" OR "Tacrolimus" OR Prograf OR Prograft):ti,ab,kw	22645
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	22645
#11	MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees	1758
#12	(Mycophenolic Acid OR Mycophenolic Acid OR Mycophenolate Mofetil OR Mofetil, Mycophenolate OR Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester OR Cellcept OR Mycophenolate Sodium OR Sodium Mycophenolate OR Mycophenolate, Sodium OR Myfortic OR Mycophenolate Mofetil Hydrochloride OR Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate OR RS 61443 OR RS-61443 OR RS61443):ti,ab,kw	4517
#13	#11 OR #12	4517
#14	#4 AND #10 AND #13	29
#15	#14 with Cochrane Library publication date Between Dec 2022 and May 2024	**1**

AILE 1. Update – PICO 2.3



PICO 2.4

Recherche Pubmed (22.05.2024)

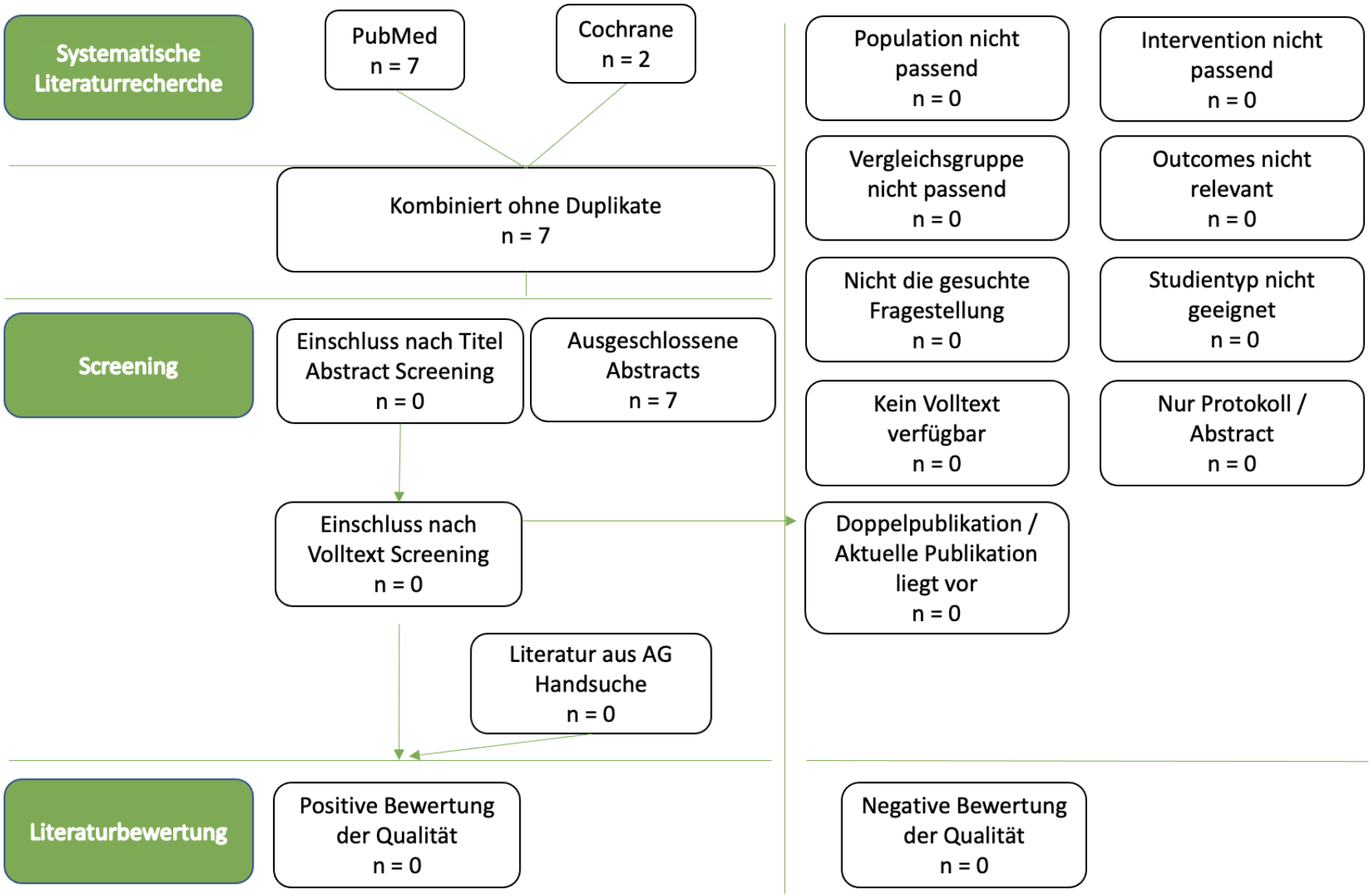
Population		
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab]	13.088
Intervention		
#2	**Mercaptopurine[Mesh]** OR 6-MP[tiab] OR mercaptopurin*[tiab] OR Thiopurine[tiab] OR 6-Mercaptopurine[tiab] OR 6 Mercaptopurine[tiab] OR 6-Thiohypoxanthine[tiab] OR 6 Thiohypoxanthine[tiab] OR Purinethol[tiab] OR Puri-Nethol[tiab] OR Mercaptopurina Wellcome[tiab] OR Leupurin[tiab] OR BW 57-323H[tiab] OR BW 57 323H[tiab] OR BW 57323H[tiab] OR Purimethol[tiab] OR Mecaptopurine Anhydrous[tiab]	23.728
#3	**Mycophenolic Acid[Mesh]** OR Mycophenolic Acid[tiab] OR Mycophenolate Mofetil[tiab] OR Mofetil, Mycophenolate[tiab] OR Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester[tiab] OR Cellcept[tiab] OR Mycophenolate Sodium[tiab] OR Sodium Mycophenolate[tiab] OR Mycophenolate, Sodium[tiab] OR Myfortic[tiab] OR Mycophenolate Mofetil Hydrochloride[tiab] OR Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate[tiab] OR RS 61443[tiab] OR RS-61443[tiab] OR RS61443[tiab]	16.250
#4	#1 AND #2 AND #3	72
Filter		
#5	Abstract available, Deutsch und Englisch	64
#6	Publikationszeitraum 15.07.2022 - date of search	**7**

Recherche Cochrane (22.05.2024)

#1	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	47
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis, Chronic] explode all trees	4503
#3	(Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitis, Autoimmune OR Autoimmune Hepatitides OR Hepatitides, Autoimmune OR Autoimmune Chronic Hepatitis OR Autoimmune Chronic Hepatitides OR Chronic Hepatitides, Autoimmune OR Chronic Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitides, Autoimmune Chronic OR Hepatitis, Autoimmune Chronic OR Autoimmune Hepatitis OR AIH OR "Hepatitis, Chronic" OR Hepatitis, Chronic OR Chronic Hepatitis OR Cryptogenic Chronic Hepatitis OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic OR Hepatitis, Chronic Active OR Chronic Active Hepatitis OR Hepatitis, Chronic Persistent OR Chronic Persistent Hepatitides OR Chronic Persistent Hepatitis):ti,ab,kw	13219
#4	#1 OR #2 OR #3	13219
#5	MeSH descriptor: [Mercaptopurine] explode all trees	1788
#6	(Mercaptopurine OR 6MP OR mercaptopurin* OR Thiopurine OR 6 Mercaptopurine OR 6 Thiohypoxanthine OR Purinethol OR Puri-Nethol OR Mercaptopurina Wellcome OR Leupurin OR BW 57323H OR Purimethol OR Mecaptopurine Anhydrous):ti,ab,kw	1095
#7	#5 OR #6	2467
#8	MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees	1758

#9	(Mycophenolic Acid OR Mycophenolic Acid OR Mycophenolate Mofetil OR Mofetil, Mycophenolate OR Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester OR Cellcept OR Mycophenolate Sodium OR Sodium Mycophenolate OR Mycophenolate, Sodium OR Myfortic OR Mycophenolate Mofetil Hydrochloride OR Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate OR RS 61443 OR RS-61443 OR RS61443):ti,ab,kw	4517
#10	#8 OR #9	4517
#11	#4 AND #7 AND #10	6
#12	#11 with Cochrane Library publication date Between Dec 2022 and May 2024	**2**

AILE 1. Update – PICO 2.4



PICO 2.5

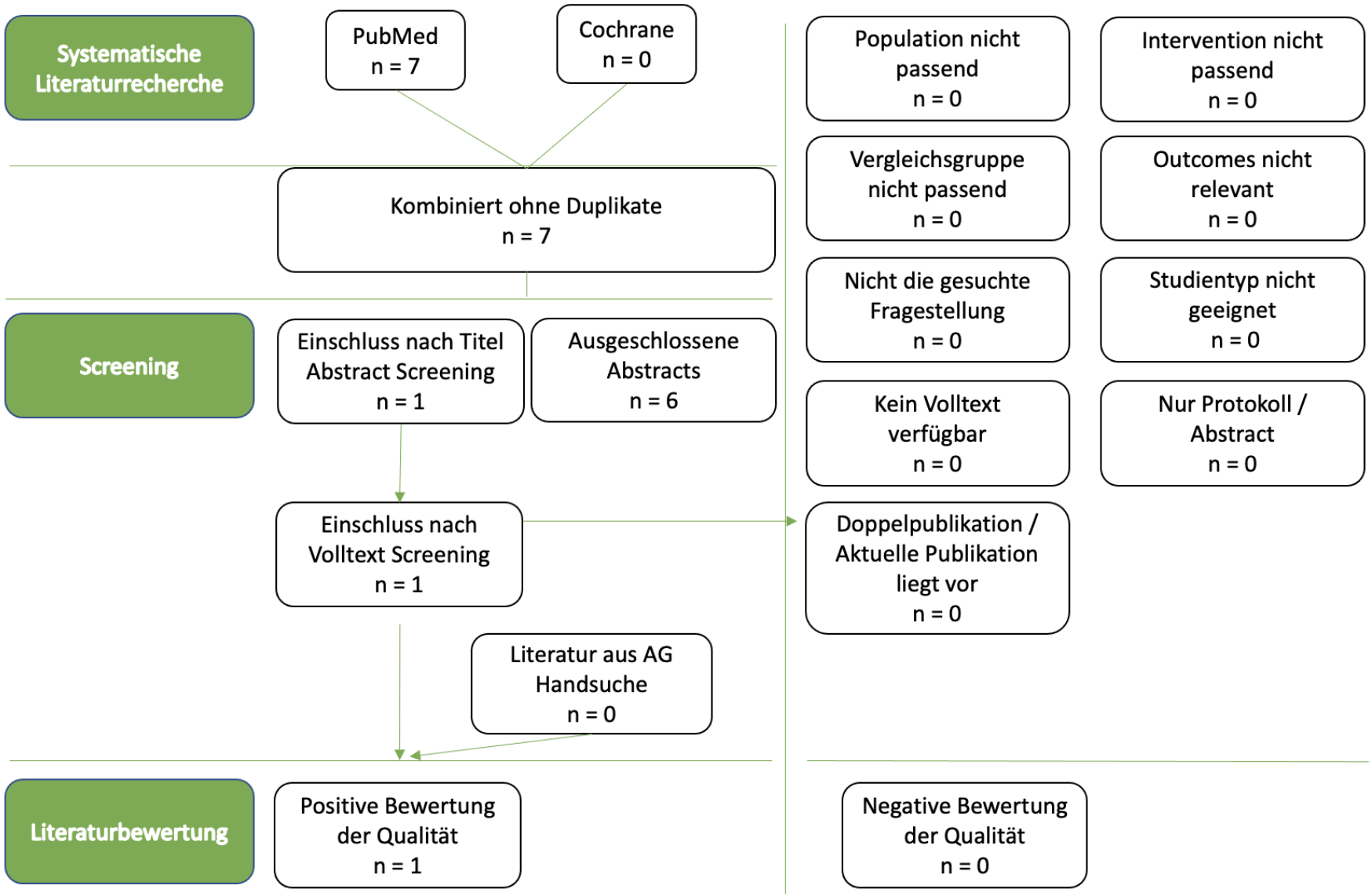
Recherche Pubmed (22.05.2024)

Population		
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab]	13.088
Intervention		
#2	**Azathioprine[Mesh]** OR Azathioprin*[tiab]	25.243
#3	**"Drug Monitoring"[Mesh]** OR monitor*[tiab] OR surveill*[tiab] OR thiopurine metabolit*[tiab] OR metabolit*[tiab] OR 6-TGN[tiab] OR 6-TG nucleotid*[tiab] OR 6-thioguanine nucleotid*[tiab] OR thioguanine nucleotid*[tiab] OR 6-thioguanine[tiab] OR 6-MMP[tiab] OR 6-methylmercaptopurine[tiab] OR 6-methyl mercaptopurine[tiab] OR methylmercaptopurine nucleotid*[tiab]	1.613.835
#4	#1 AND #2 AND #3	86
Filter		
#5	Abstract available, Deutsch und Englisch	71
#6	Publikationszeitraum 15.07.2022 - date of search	**7**

Recherche Cochrane (22.05.2024)

#1	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	47
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis, Chronic] explode all trees	4503
#3	(Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitis, Autoimmune OR Autoimmune Hepatitides OR Hepatitides, Autoimmune OR Autoimmune Chronic Hepatitis OR Autoimmune Chronic Hepatitides OR Chronic Hepatitides, Autoimmune OR Chronic Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitides, Autoimmune Chronic OR Hepatitis, Autoimmune Chronic OR Autoimmune Hepatitis OR AIH OR "Hepatitis, Chronic" OR Hepatitis, Chronic OR Chronic Hepatitis OR Cryptogenic Chronic Hepatitis OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic OR Hepatitis, Chronic Active OR Chronic Active Hepatitis OR Hepatitis, Chronic Persistent OR Chronic Persistent Hepatitides OR Chronic Persistent Hepatitis):ti,ab,kw	13.219
#4	#1 OR #2 OR #3	13.219
#5	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1453
#6	(Azathioprine OR Azathioprin*):ti,ab,kw	3579
#7	#5 OR #6	3579
#8	MeSH descriptor: [Drug Monitoring] explode all trees	2388
#9	("Drug Monitoring" OR monitor* OR surveill* OR thiopurine metabolit* OR metabolit* OR thioguanine nucleotid* OR thioguanine nucleotid* OR thioguanine OR MMP OR methylmercaptopurine OR methyl mercaptopurine OR methylmercaptopurine nucleotid*):ti,ab,kw	155966
#10	#8 OR #9	155966
#11	#4 AND #7 AND #10	8
#12	#11 with Cochrane Library publication date Between Dec 2022 and May 2024	**0**

AILE 1. Update – PICO 2.5



PICO 2.6

Recherche Pubmed (22.05.2024)

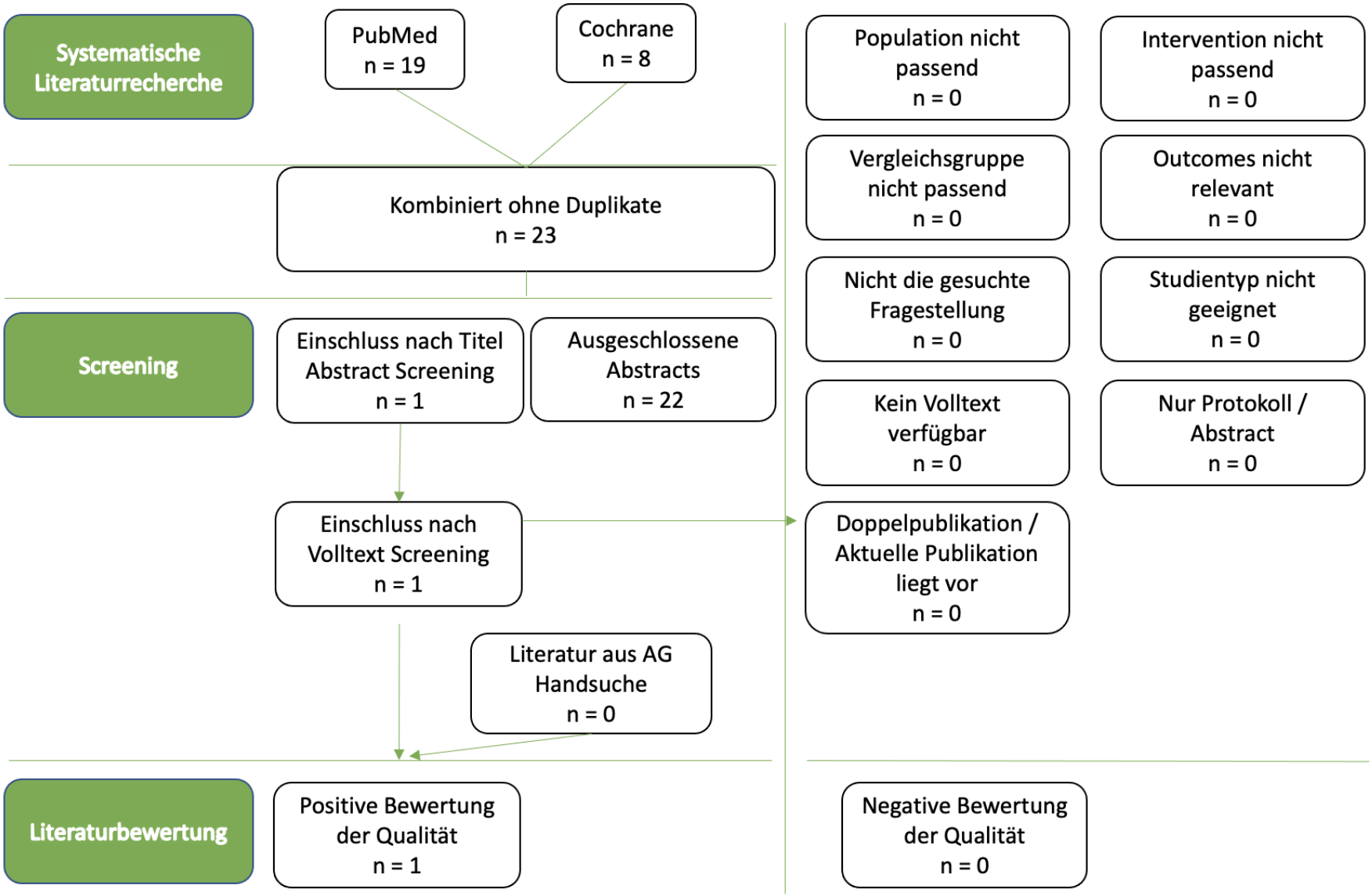
Population		
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab]	13.088
Intervention		
#2	**(("Liver"[Mesh]** OR liver[tiab]) AND **("Biopsy"[Mesh]** OR biops*[tiab]))	61.865
#3	**"Withholding Treatment"[Mesh]** OR Treatment, Withholding[tiab] OR Treatments, Withholding[tiab] OR Withholding Treatments[tiab] OR Cessation of Treatment[tiab] OR Treatment Cessation[tiab] OR Treatment Cessations[tiab] OR Withdrawing Treatment[tiab] OR Treatment, Withdrawing[tiab] OR Treatments, Withdrawing[tiab] OR Withdrawing Treatments[tiab] OR Withdrawing Care[tiab] OR Care, Withdrawing[tiab] OR drug withdraw*[tiab] OR treatment withdraw*[tiab] OR withdraw*[tiab] OR discontin*[tiab] OR wean*[tiab]	371.617
#4	#1 AND #2 AND #3	**205**
Filter		
#5	Abstract available, Deutsch und Englisch	188
#6	Publikationszeitraum 18.04.2024 - date of search	**19**

Recherche Cochrane(22.05.2024)

#1	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	47
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis, Chronic] explode all trees	4503
#3	(Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitis, Autoimmune OR Autoimmune Hepatitides OR Hepatitides, Autoimmune OR Autoimmune Chronic Hepatitis OR Autoimmune Chronic Hepatitides OR Chronic Hepatitides, Autoimmune OR Chronic Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitides, Autoimmune Chronic OR Hepatitis, Autoimmune Chronic OR Autoimmune Hepatitis OR AIH OR "Hepatitis, Chronic" OR Hepatitis, Chronic OR Chronic Hepatitis OR Cryptogenic Chronic Hepatitis OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic OR Hepatitis, Chronic Active OR Chronic Active Hepatitis OR Hepatitis, Chronic Persistent OR Chronic Persistent Hepatitides OR Chronic Persistent Hepatitis):ti,ab,kw	13.219
#4	#1 OR #2 OR #3	13.219
#5	MeSH descriptor: [Liver] explode all trees	4640
#6	(liver):ti,ab,kw	65977
#7	#5 OR #6	66049
#8	MeSH descriptor: [Biopsy] explode all trees	7861
#9	(biops* OR biopsy):ti,ab,kw	39057
#10	#8 OR #9	40341
#11	MeSH descriptor: [Withholding Treatment] explode all trees	560

#12	("Withholding Treatment" OR Treatment, Withholding OR Treatments, Withholding OR Withholding Treatments OR Cessation of Treatment OR Treatment Cessation OR Treatment Cessations OR Withdrawing Treatment OR Treatment, Withdrawing OR Treatments, Withdrawing OR Withdrawing Treatments OR Withdrawing Care OR Care, Withdrawing OR drug withdraw* OR treatment withdraw* OR withdraw* OR discontin* OR wean*):ti,ab,kw	103258
#13	#11 OR #12	103260
#14	#4 AND #7 AND #10 AND #13	220
#15	#14 with Cochrane Library publication date Between Dec 2022 and May 2024	**8**

AILE 1. Update – PICO 2.6



PICO 2.7

Recherche Pubmed (22.05.2024)

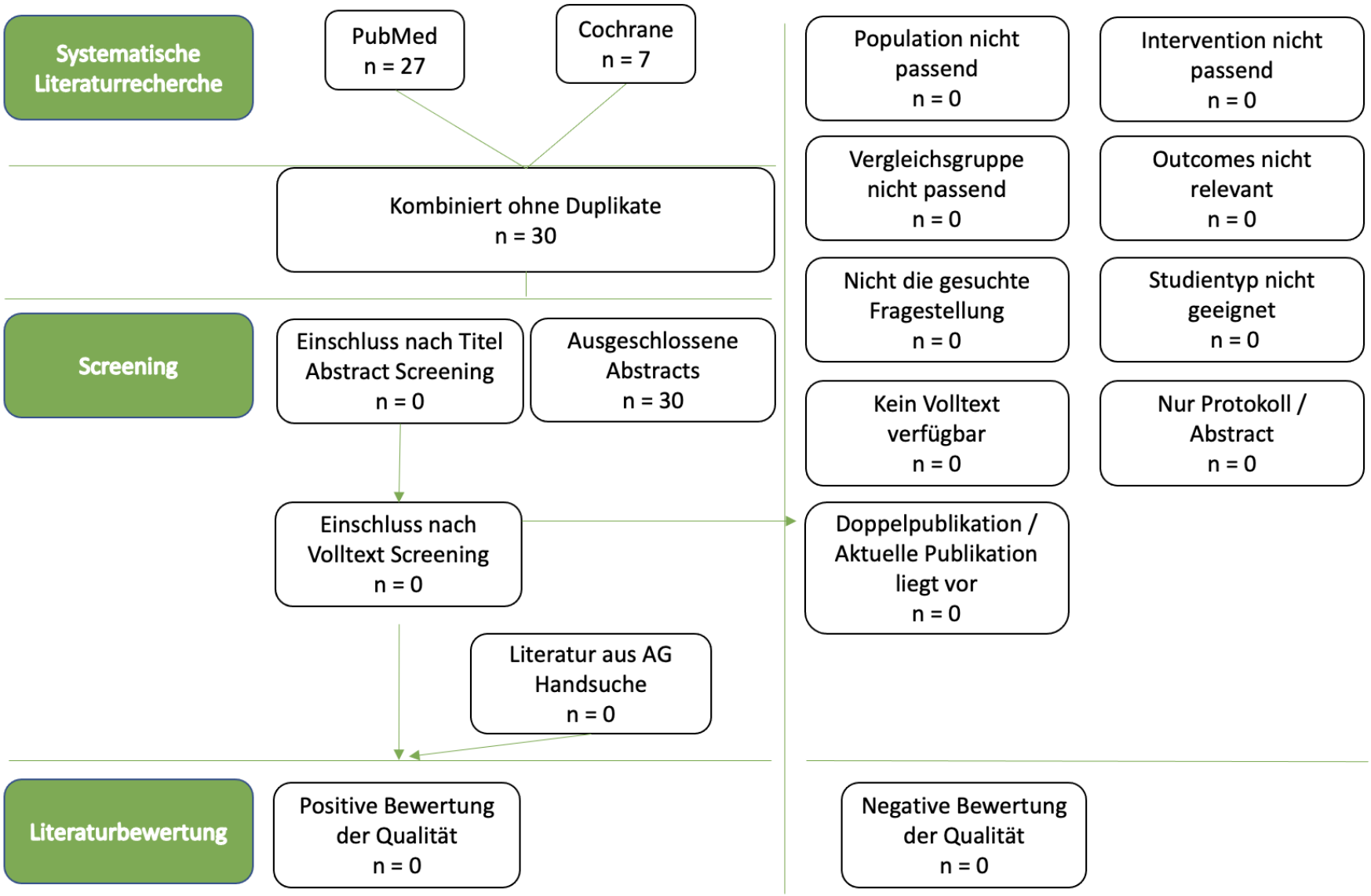
Population		
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab]	13.088
Intervention		
#2	**Prednisone[Mesh]** OR prednison*[tiab] OR **Prednisolone[Mesh]** OR prednisolon*[tiab]	123.071
#3	**Remission Induction[Mesh]** OR induction[tiab] OR remission[tiab] OR high-dose[tiab] OR high dose[tiab] OR low-dose[tiab] OR low dose[tiab] OR high-dosage[tiab] OR high dosage[tiab] OR low-dosage[tiab] OR low dosage[tiab] OR high-dosis[tiab] OR high dosis[tiab] OR low-dosis[tiab] OR low dosis[tiab] OR dose[tiab] OR dosage[tiab] OR dosis[tiab]	2.042.589
#4	#1 AND #2 AND #3	462
Filter		
#5	Abstract available, Deutsch und Englisch	422
#6	Publikationszeitraum 15.07.2022 - date of search	**27**

Recherche Cochrane(22.05.2024)

#1	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	47
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis, Chronic] explode all trees	4503
#3	(Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitis, Autoimmune OR Autoimmune Hepatitides OR Hepatitides, Autoimmune OR Autoimmune Chronic Hepatitis OR Autoimmune Chronic Hepatitides OR Chronic Hepatitides, Autoimmune OR Chronic Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitides, Autoimmune Chronic OR Hepatitis, Autoimmune Chronic OR Autoimmune Hepatitis OR AIH OR "Hepatitis, Chronic" OR Hepatitis, Chronic OR Chronic Hepatitis OR Cryptogenic Chronic Hepatitis OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic OR Hepatitis, Chronic Active OR Chronic Active Hepatitis OR Hepatitis, Chronic Persistent OR Chronic Persistent Hepatitides OR Chronic Persistent Hepatitis):ti,ab,kw	13.219
#4	#1 OR #2 OR #3	13.219
#5	MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees	4879
#6	MeSH descriptor: [Prednisolone] explode all trees	6026
#7	(Prednisone OR prednison* OR Prednisolone OR prednisolon*):ti,ab,kw	18463
#8	#5 OR #6 OR #7	20452
#9	MeSH descriptor: [Remission Induction] explode all trees	5471

#10	(Remission Induction OR induction OR remission OR high-dose OR high dose OR low-dose OR low dose OR high-dosage OR high dosage OR low-dosage OR low dosage OR high-dosis OR high dosis OR low-dosis OR low dosis OR dose OR dosage OR dosis):ti,ab,kw	553059
#11	#9 OR #10	553059
#12	#4 AND #8 AND #11	159
#13	#12 with Cochrane Library publication date Between Dec 2022 and May 2024	**7**

AILE 1. Update – PICO 2.7



PICO 2.8

Recherche Pubmed (22.05.2024)

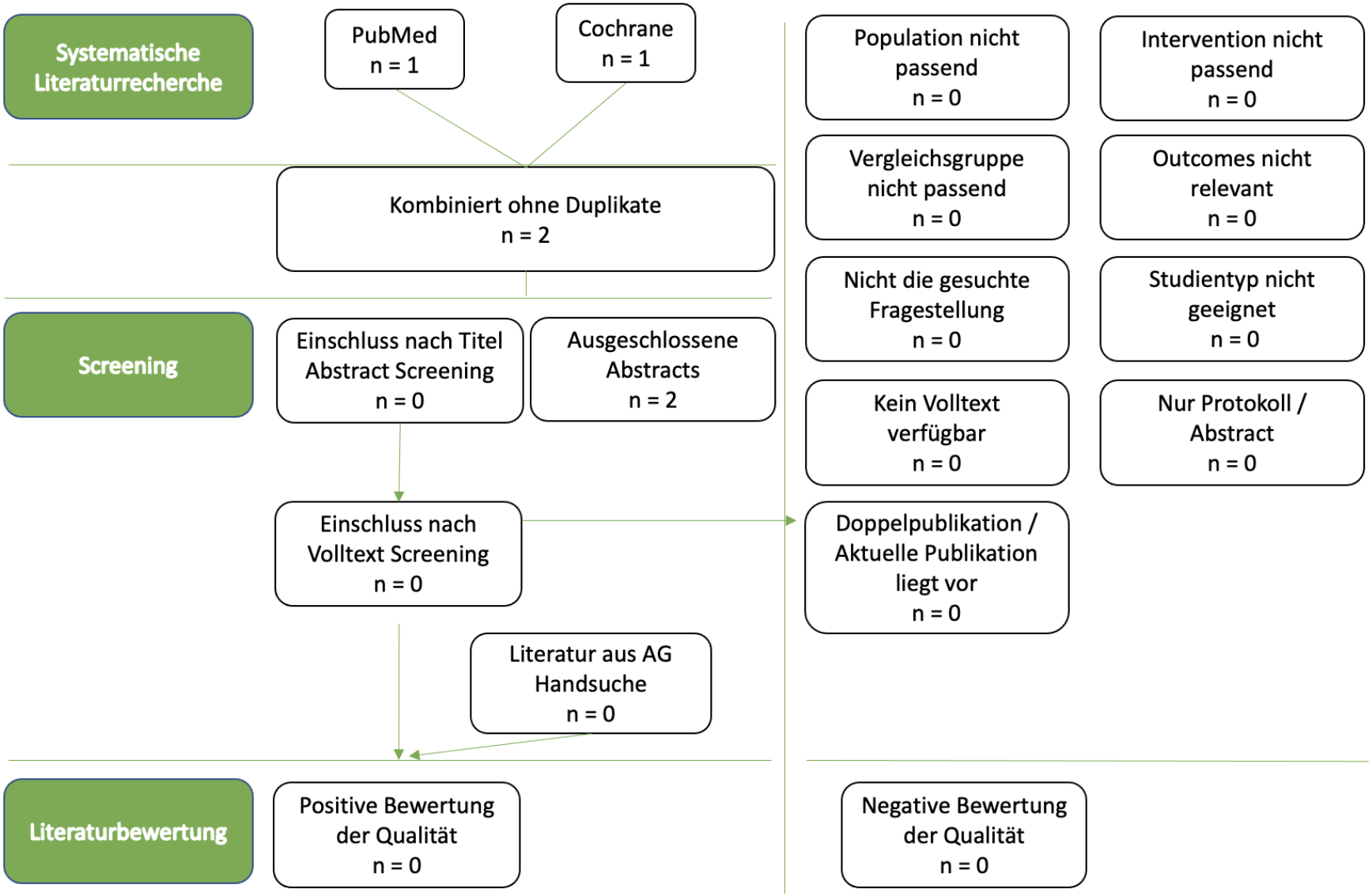
Population		
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab]	13.088
#2	**Liver Cirrhosis, Biliary[Mesh**] OR Liver Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary liver cirrhosis[tiab] OR Liver Cirrhoses, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary 1[tiab] OR Liver Cirrhosis, Obstructive[tiab] OR Obstructive Liver Cirrhosis[tiab] OR **Primary Biliary Cholangitis[tiab]** OR Biliary Cholangitides, Primary[tiab] OR Biliary Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitides, Primary Biliary[tiab] OR Cholangitis, Primary Biliary[tiab] OR Primary Biliary Cholangitides[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive[tiab] OR Primary Biliary Cirrhosis[tiab] OR PBC[tiab]	20.856
#3	**"Cholangitis, Sclerosing"[Mesh]** OR Cholangitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangiitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangiitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangiitides[tiab] OR Sclerosing Cholangiitis[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangitides, Primary Sclerosing[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitides, Primary[tiab] OR Sclerosing Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Primary Sclerosing[tiab] OR PSC[tiab]	26.871
#4	#1 OR #2 OR #3	54.744
Intervention		
#5	**Silybin[Mesh]** OR Silybin[tiab] OR Silibinin[tiab] OR Silybinin[tiab] OR Silibin[tiab] OR Ardeyhepan[tiab] OR Cefasilymarin[tiab] OR Durasilymarin[tiab] OR Hepa-loges[tiab] OR Hepa loges[tiab] OR Hepa-Merz Sil[tiab] OR Hepa Merz Sil[tiab] OR Silybin B[tiab] OR Silibinin B[tiab] OR Alepa-forte[tiab] OR Alepa forte[tiab] OR HepaBesch[tiab] OR Hepar-Pasc[tiab] OR Hepar Pasc[tiab] OR Heparsyx[tiab] OR Lagosa[tiab] OR 2,3-Dehydrosilybin[tiab] OR 2,3 Dehydrosilybin[tiab] OR Legalon Forte[tiab] OR Silybin A[tiab] OR Silibinin A[tiab] OR Heplant[tiab] OR silymarin[tiab] OR milk thistle[tiab] OR Silibinin[tiab]	5.299
#6	#4 AND #5	23
Filter		
#7	Abstract available, Deutsch und Englisch	20
#8	Publikationszeitraum 11.08.2022 - date of search	**1**

Recherche Cochrane(22.05.2024)

#1	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	47
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis, Chronic] explode all trees	4.503

#3	(Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitis, Autoimmune OR Autoimmune Hepatitides OR Hepatitides, Autoimmune OR Autoimmune Chronic Hepatitis OR Autoimmune Chronic Hepatitides OR Chronic Hepatitides, Autoimmune OR Chronic Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitides, Autoimmune Chronic OR Hepatitis, Autoimmune Chronic OR Autoimmune Hepatitis OR AIH OR "Hepatitis, Chronic" OR Hepatitis, Chronic OR Chronic Hepatitis OR Cryptogenic Chronic Hepatitis OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic OR Hepatitis, Chronic Active OR Chronic Active Hepatitis OR Hepatitis, Chronic Persistent OR Chronic Persistent Hepatitides OR Chronic Persistent Hepatitis):ti,ab,kw	13.219
#4	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	393
#5	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	393
#6	(Liver Cirrhosis, Biliary OR Liver Cirrhosis, Biliary OR Biliary liver cirrhosis OR Liver Cirrhoses, Biliary OR Biliary Cirrhosis OR Cirrhosis, Biliary OR Biliary Cirrhosis, Primary 1 OR Liver Cirrhosis, Obstructive OR Obstructive Liver Cirrhosis OR Primary Biliary Cholangitis OR Biliary Cholangitides, Primary OR Biliary Cholangitis, Primary OR Cholangitides, Primary Biliary OR Cholangitis, Primary Biliary OR Primary Biliary Cholangitides OR Biliary Cirrhosis, Primary OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive OR Primary Biliary Cirrhosis OR PBC):ti,ab,kw	1.891
#7	MeSH descriptor: [Cholangitis, Sclerosing] explode all trees	144
#8	(Cholangitis, Sclerosing OR Cholangitis, Sclerosing OR Cholangitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangitides OR Sclerosing Cholangitis OR Cholangiitis, Sclerosing OR Cholangiitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangiitides OR Sclerosing Cholangiitis OR Primary Sclerosing Cholangitis OR Cholangitides, Primary Sclerosing OR Primary Sclerosing Cholangitides OR Sclerosing Cholangitides, Primary OR Sclerosing Cholangitis, Primary OR Cholangitis, Primary Sclerosing OR PSC):ti,ab,kw	817
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	15584
#10	MeSH descriptor: [Silybin] explode all trees	33
#11	(Silybin OR Silibinin OR Silybinin OR Silibin OR Ardeyhepan OR Cefasilymarin OR Durasilymarin OR Hepa-loges OR Hepa loges OR Hepa-Merz Sil OR Hepa Merz Sil OR Silybin B OR Silibinin B OR Alepa-forte OR Alepa forte OR HepaBesch OR Hepar-Pasc OR Hepar Pasc OR Heparsyx OR Lagosa OR Dehydrosilybin OR Legalon Forte OR Silybin A OR Silibinin A OR Heplant OR silymarin OR milk thistle OR Silibinin):ti,ab,kw	591
#12	#10 OR #11	591
#13	#9 AND #12	94
#14	#13 with Cochrane Library publication date Between Dec 2022 and May 2024	**1**

AILE 1. Update – PICO 2.8



PICO 2.9

Recherche Pubmed (22.05.2024)

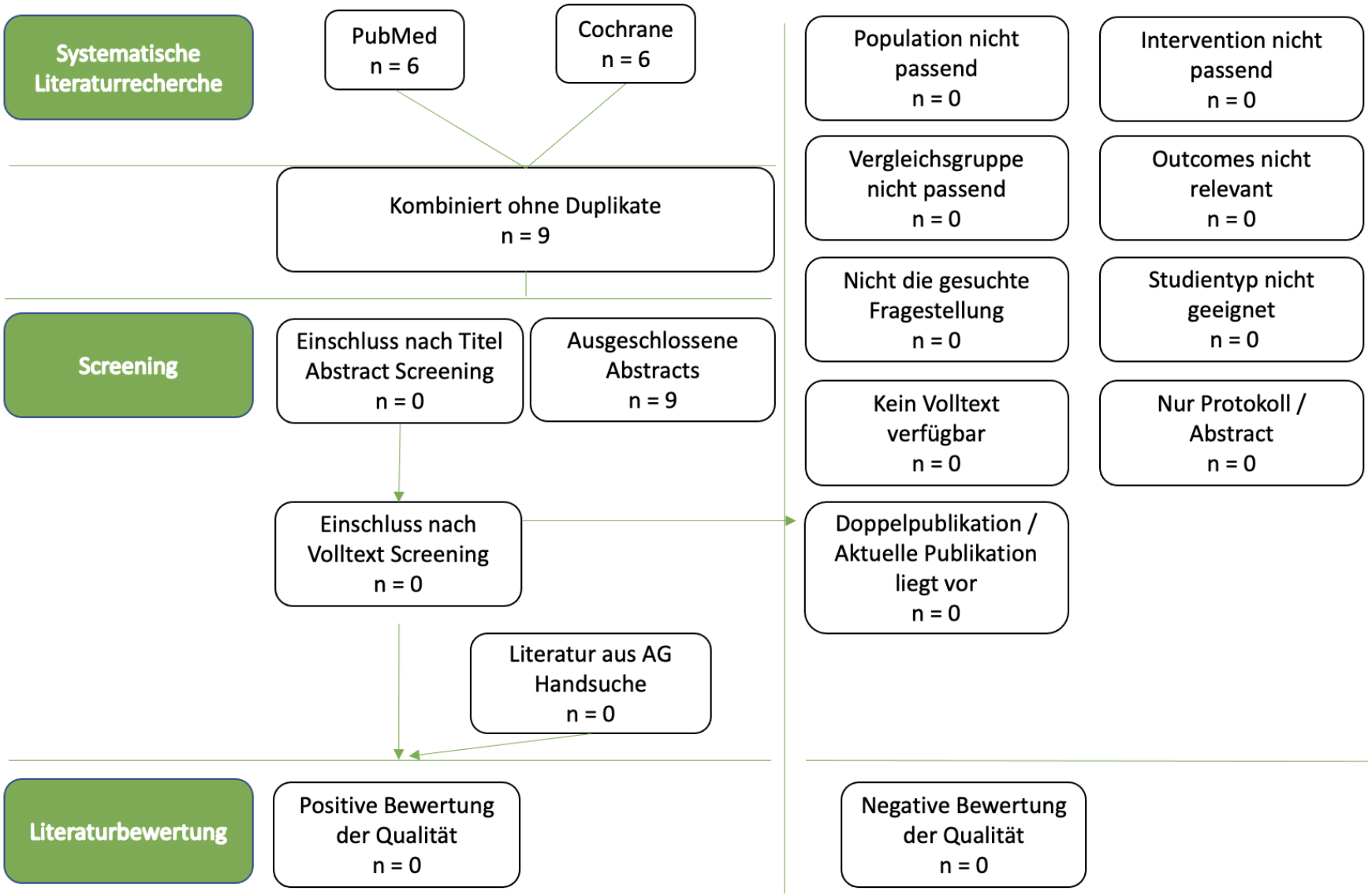
Population		
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab]	13.090
Intervention		
#2	**Steroids[Mesh]** OR steroid[tiab] **OR Prednisone[Mesh]** OR prednison*[tiab] OR Prednisolone[Mesh] OR prednisolon*[tiab] OR **Budesonide[Mesh]** OR budesonid*[tiab]	1.041.789
#3	#1 AND #2	1.817
Outcome		
#4	**Quality of Life[Mesh]** OR Quality of Life[tiab] OR Life Quality[tiab] OR Health-Related Quality Of Life[tiab] OR Health Related Quality Of Life[tiab] OR HRQOL[tiab]	466.456
#5	**Depression[Mesh]** OR Depression[tiab] OR Depressive Symptoms[tiab] OR Depressive Symptom[tiab] OR Symptom, Depressive[tiab] OR Symptoms, Depressive[tiab] OR Emotional Depression[tiab] OR Depression, Emotional[tiab]	534.408
#6	#4 OR #5	946.561
#7	#3 AND #6	29
Filter		
#8	Abstract available, Deutsch und Englisch	26
#9	Publikationszeitraum 11.08.2022 - Date of search	**6**

Recherche Cochrane (22.05.2024)

#1	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	47
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis, Chronic] explode all trees	4503
#3	(Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitis, Autoimmune OR Autoimmune Hepatitides OR Hepatitides, Autoimmune OR Autoimmune Chronic Hepatitis OR Autoimmune Chronic Hepatitides OR Chronic Hepatitides, Autoimmune OR Chronic Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitides, Autoimmune Chronic OR Hepatitis, Autoimmune Chronic OR Autoimmune Hepatitis OR AIH OR "Hepatitis, Chronic" OR Hepatitis, Chronic OR Chronic Hepatitis OR Cryptogenic Chronic Hepatitis OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic OR Hepatitis, Chronic Active OR Chronic Active Hepatitis OR Hepatitis, Chronic Persistent OR Chronic Persistent Hepatitides OR Chronic Persistent Hepatitis):ti,ab,kw	13.219
#4	#1 OR #2 OR #3	13.219
#5	MeSH descriptor: [Steroids] explode all trees	76124
#6	MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees	4.879
#7	MeSH descriptor: [Budesonide] explode all trees	2.283

#8	(Steroids OR steroid OR Prednisone OR prednison* OR Prednisolone OR prednisolon* OR Budesonide OR budesonid*):ti,ab,kw	44.636
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	103922
#10	MeSH descriptor: [Quality of Life] explode all trees	43875
#11	(Quality of Life OR Quality of Life OR Life Quality OR Health-Related Quality Of Life OR Health Related Quality Of Life OR HRQOL):ti,ab,kw	170891
#12	MeSH descriptor: [Depression] explode all trees	18240
#13	(Depression OR Depression OR Depressive Symptoms OR Depressive Symptom OR Symptom, Depressive OR Symptoms, Depressive OR Emotional Depression OR Depression, Emotional):ti,ab,kw	108047
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	253539
#15	#4 AND #9 AND #14	28
#16	#15 with Cochrane Library publication date Between Dec 2022 and May 2024	**6**

AILE 1. Update – PICO 2.9



PICO 2.11

Recherche Pubmed (22.05.2024)

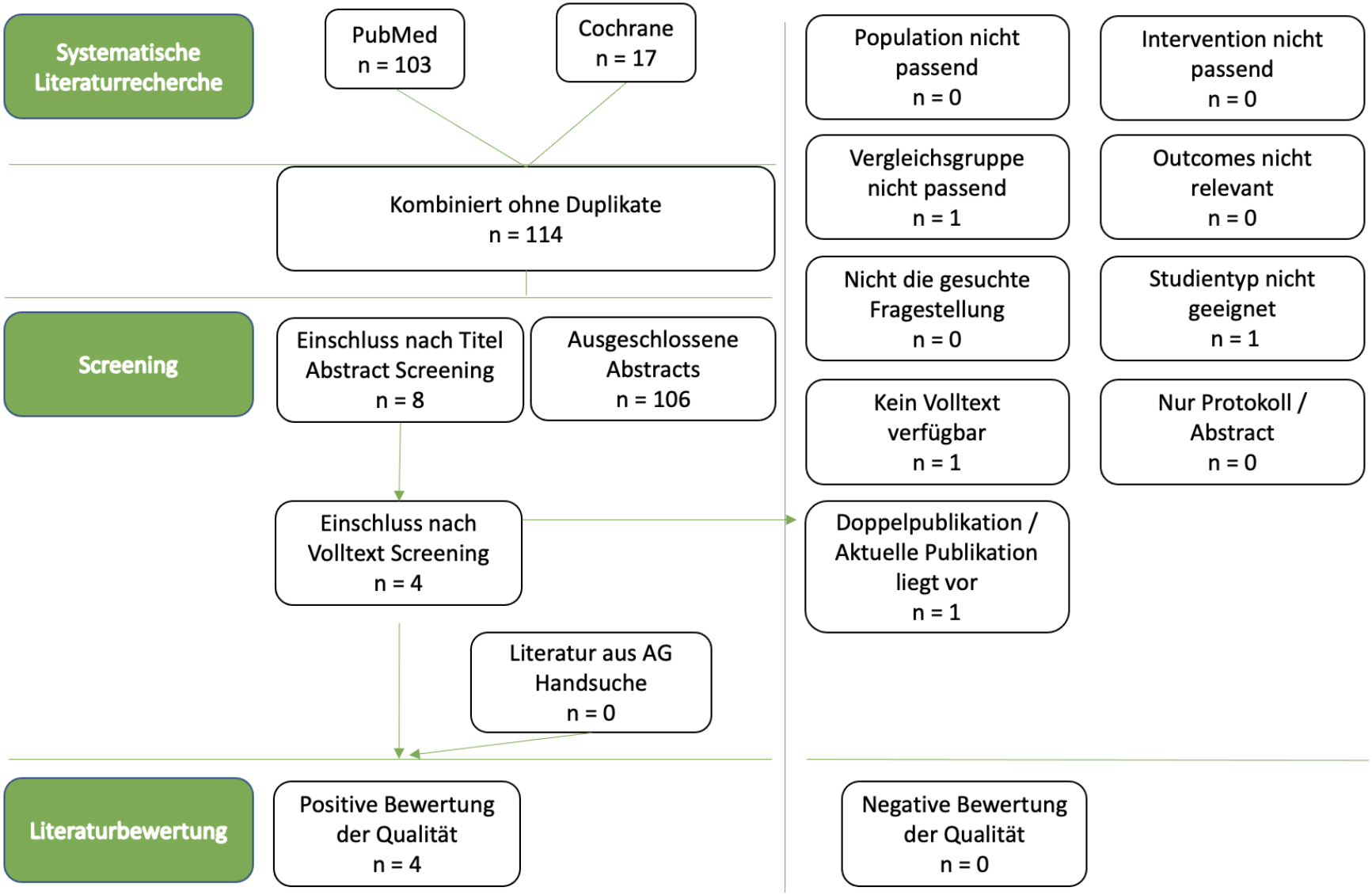
Population		
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab]	13.165
Intervention		
#2	**Azathioprine[Mesh]** OR Azathioprin*[tiab]	25.288
#3	**Mycophenolic Acid[Mesh]** OR Mycophenolic Acid[tiab] OR Mycophenolate Mofetil[tiab] OR Mofetil, Mycophenolate[tiab] OR Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester[tiab] OR Cellcept[tiab] OR Mycophenolate Sodium[tiab] OR Sodium Mycophenolate[tiab] OR Mycophenolate, Sodium[tiab] OR Myfortic[tiab] OR Mycophenolate Mofetil Hydrochloride[tiab] OR Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate[tiab] OR RS 61443[tiab] OR RS-61443[tiab] OR RS61443[tiab]	16.322
#4	#1 AND #2 AND #3	156
Filter		
#5	Abstract available, Deutsch und Englisch	140
#6	Publikationszeitraum 2011 - date of search	**103**

Recherche Cochrane (22.05.2024)

Population		
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	47
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis, Chronic] explode all trees	4503
#3	(Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitis, Autoimmune OR Autoimmune Hepatitides OR Hepatitides, Autoimmune OR Autoimmune Chronic Hepatitis OR Autoimmune Chronic Hepatitides OR Chronic Hepatitides, Autoimmune OR Chronic Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitides, Autoimmune Chronic OR Hepatitis, Autoimmune Chronic OR Autoimmune Hepatitis OR AIH OR "Hepatitis, Chronic" OR Hepatitis, Chronic OR Chronic Hepatitis OR Cryptogenic Chronic Hepatitis OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic OR Hepatitis, Chronic Active OR Chronic Active Hepatitis OR Hepatitis, Chronic Persistent OR Chronic Persistent Hepatitides OR Chronic Persistent Hepatitis):ti,ab,kw	13219
#4	#1 OR #2 OR #3	13219
Intervention		
#5	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1453
#6	(Azathioprin*):ti,ab,kw	3579
#7	#5 OR #6	3579
#8	MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees	1758
#9	(Mycophenolic Acid OR Mycophenolic Acid OR Mycophenolate Mofetil OR Mofetil, Mycophenolate OR Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester OR Cellcept OR Mycophenolate Sodium OR Sodium Mycophenolate OR Mycophenolate, Sodium OR Myfortic OR Mycophenolate Mofetil Hydrochloride OR Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate OR RS 61443 OR RS-61443 OR RS61443):ti,ab,kw	4517

#10	#8 OR #9	4517
#11	#4 AND #7 AND #10	19
Filter		
#12	#11 with Cochrane Library publication date Between Jan 2011 and May 2024	**17**

AILE 1. Update – PICO 2.11



PICO 3.1

Recherche Pubmed (21.05.2024)

Population		
#1	**Liver Cirrhosis, Biliary[Mesh**] OR Liver Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary liver cirrhosis[tiab] OR Liver Cirrhoses, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary 1[tiab] OR Liver Cirrhosis, Obstructive[tiab] OR Obstructive Liver Cirrhosis[tiab] OR **Primary Biliary Cholangitis[tiab]** OR Biliary Cholangitides, Primary[tiab] OR Biliary Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitides, Primary Biliary[tiab] OR Cholangitis, Primary Biliary[tiab] OR Primary Biliary Cholangitides[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive[tiab] OR Primary Biliary Cirrhosis[tiab] OR PBC[tiab]	20.917
Intervention		
#2	**"Ursodeoxycholic Acid"[Mesh]** OR Ursodeoxycholic Acid[tiab] OR Acid, Ursodeoxycholic[tiab] OR Ursacholic Acid[tiab] OR Acid, Ursacholic[tiab] OR Ursodiol[tiab] OR Deoxyursocholic Acid[tiab] OR Acid, Deoxyursocholic[tiab] OR Ursolvan[tiab] OR Delursan[tiab] OR Destolit[tiab] OR Sodium Ursodeoxycholate[tiab] OR Ursodeoxycholate, Sodium[tiab] OR Urdox[tiab] OR Urso[tiab] OR Urso Heumann[tiab] OR Ursobilane[tiab] OR Ursochol[tiab] OR Ursofalk[tiab] OR Ursogal[tiab] OR Ursolite[tiab] OR Cholit-Ursan[tiab] OR Cholofalk[tiab] OR UDCA[tiab]	1.933.011
#3	#1 AND #2	3.277
Outcome		
#4	**"Survival"[Mesh]** OR surviv*[tiab] OR **"Disease Progression"[Mesh]** OR Disease Progressions[tiab] OR Progression, Disease[tiab] OR Progressions, Disease[tiab] OR Disease Exacerbation[tiab] OR progress*[tiab] OR **"Fibrosis"[Mesh]** OR Fibrosis[tiab] OR Fibroses[tiab] OR Cirrhosis[tiab] OR Normalization liver enzyme[tiab] OR liver enzyme normalization[tiab] OR **"Alkaline Phosphatase"[Mesh]** OR Alkaline Phosphatase[tiab] OR **"Bilirubin"[Mesh]** OR Bilirubin IX alpha[tiab] OR Hematoidin[tiab] OR Bilirubin, Disodium Salt[tiab] OR Disodium Salt Bilirubin[tiab] OR Bilirubin, Monosodium Salt[tiab] OR Monosodium Salt Bilirubin[tiab] OR delta-Bilirubin[tiab] OR delta Bilirubin[tiab] OR Bilirubin, Calcium Salt[tiab] OR Calcium Salt Bilirubin[tiab] OR Salt Bilirubin, Calcium[tiab] OR Calcium Bilirubinate[tiab] OR Bilirubinate, Calcium[tiab] OR **"gamma-Glutamyltransferase"[Mesh**] OR gamma Glutamyltransferase[tiab] OR GGT[tiab] OR gammaglutamyltransferase[tiab] OR Glutamyl Transpeptidase[tiab] OR Transpeptidase, Glutamyl[tiab] OR gamma-Glutamyl Transpeptidase[tiab] OR Transpeptidase, gamma-Glutamyl[tiab] OR gamma Glutamyl Transpeptidase[tiab]	3.332.124
#5	#3 AND #4	2.943
Filter		
#6	animals [mh] NOT humans [mh]	5.221.714
#7	#5 NOT #6	2.729

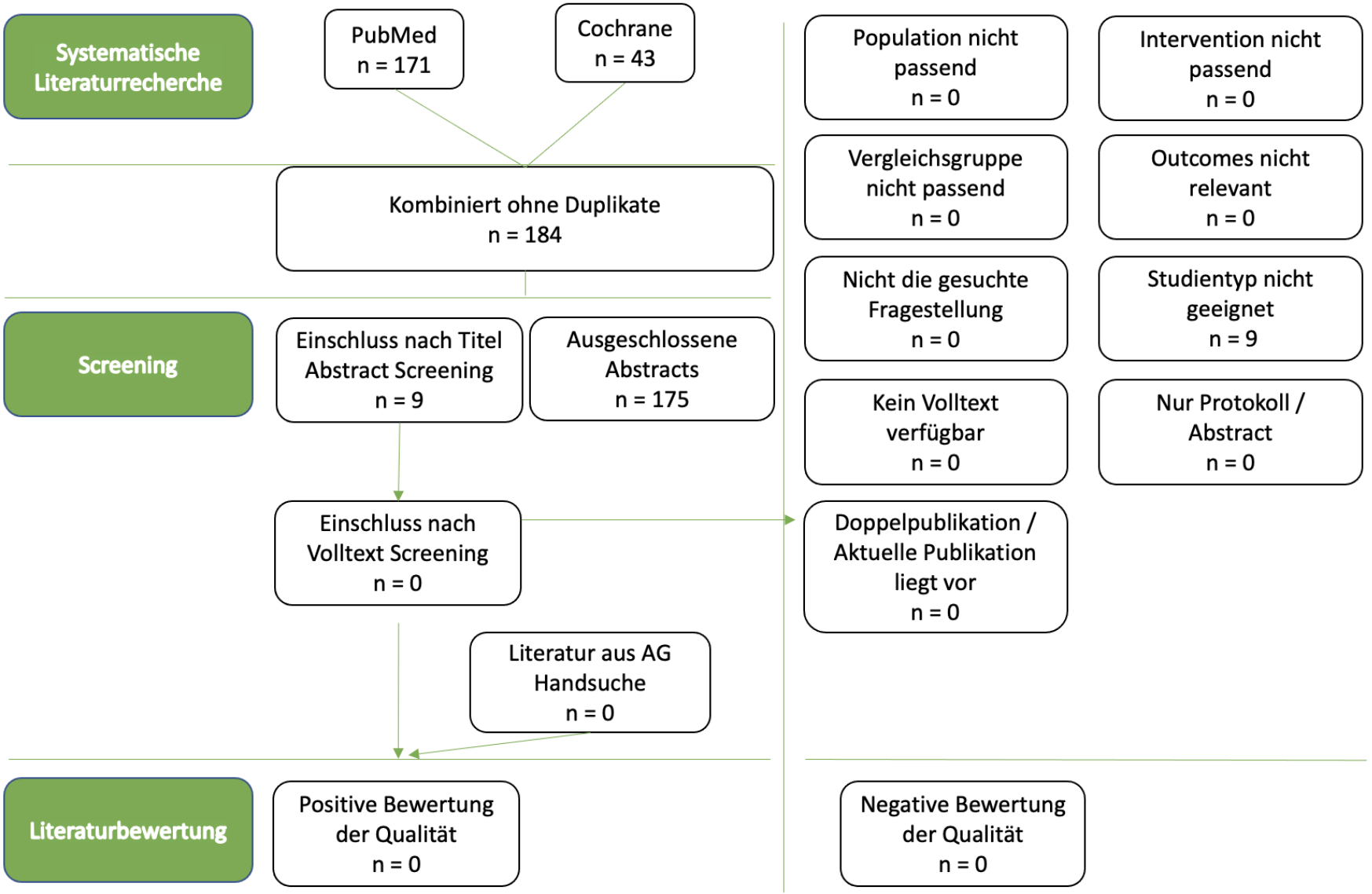
#8	Address[pt] OR "Autobiography"[pt] OR "Bibliography"[pt] OR "Biography"[pt] OR "Clinical Trial Protocol"[pt] OR "Clinical Trial, Phase I"[pt] OR "Clinical Trial, Veterinary"[pt] OR "Comment"[pt] OR "Congress"[pt] OR "Consensus Development Conference"[pt] OR "Consensus Development Conference, NIH"[pt] OR "Corrected and Republished Article"[pt] OR "Dataset"[pt] OR "Dictionary"[pt] OR "Directory"[pt] OR "Duplicate Publication"[pt] OR "Editorial"[pt] OR "Electronic Supplementary Materials"[pt] OR "English Abstract"[pt] OR "Festschrift"[pt] OR "Government Publication"[pt] OR "Guideline"[pt] OR "Historical Article"[pt] OR "Interactive Tutorial"[pt] OR "Interview"[pt] OR "Introductory Journal Article"[pt] OR "Lecture"[pt] OR "Legal Case"[pt] OR "Legislation"[pt] OR "Letter"[pt] OR "News"[pt] OR "Newspaper Article"[pt] OR "Observational Study, Veterinary"[pt] OR "Overall"[pt] OR "Patient Education Handout"[pt] OR "Periodical Index"[pt] OR "Personal Narrative"[pt] OR "Portrait"[pt] OR "Practice Guideline"[pt] OR "Preprint"[pt] OR "Published Erratum"[pt] OR "Research Support, American Recovery and Reinvestment Act"[pt] OR "Research Support, N.I.H., Extramural"[pt] OR "Research Support, N.I.H., Intramural"[pt] OR "Research Support, Non-U.S. Gov't"[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S."[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't, P.H.S."[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't"[pt] OR "Retracted Publication"[pt] OR "Retraction of Publication"[pt] OR "Scientific Integrity Review"[pt] OR "Technical Report"[pt] OR "Twin Study"[pt] OR "Validation Study"[pt] OR "Video-Audio Media"[pt] OR "Webcast"[pt]	14.979.814
#9	#7 NOT #8	1.602
#10	(systematic*[tiab] AND (bibliographic*[TIAB] OR literature[tiab] OR review[tiab] OR reviewed[tiab] OR reviews[tiab])) OR (comprehensive*[TIAB] AND (bibliographic*[TIAB] OR literature[tiab])) OR “cochrane database syst rev”[Journal] OR "Evidence report/technology assessment (Summary)"[journal] OR "Evidence report/technology assessment"[journal] OR "integrative literature review"[tiab] OR "integrative research review"[tiab] OR "integrative review"[tiab] OR “research synthesis”[tiab] OR “research integration”[tiab] OR cinahl[tiab] OR embase[tiab] OR medline[tiab] OR psyclit[tiab] OR (psycinfo[tiab] NOT “psycinfo database”[tiab]) OR pubmed[tiab] OR scopus[tiab] OR “web of science”[tiab] OR “data synthesis”[tiab] OR meta-analys*[tiab] OR meta-analyz*[tiab] OR meta-analyt*[tiab] OR metaanalys*[tiab] OR metaanalyz*[tiab] OR metaanalyt*[tiab] OR “meta-analysis as topic”[MeSH:noexp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR ((review[tiab] AND (rationale[tiab] OR evidence[tiab])) AND review[pt])	938.328
#11	#9 NOT #10	1.501
#12	Abstract available, Deutsch und Englisch	1.332
#13	Publikationszeitraum 18.07.2022 - 21.05.2024	**171**

Recherche Cochrane(21.05.2024)

#1	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	393
#2	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	393
#3	(Liver Cirrhosis, Biliary OR Liver Cirrhosis, Biliary OR Biliary liver cirrhosis OR Liver Cirrhoses, Biliary OR Biliary Cirrhosis OR Cirrhosis, Biliary OR Biliary Cirrhosis, Primary 1 OR Liver Cirrhosis, Obstructive OR Obstructive Liver Cirrhosis OR Primary Biliary Cholangitis OR Biliary Cholangitides, Primary OR Biliary Cholangitis, Primary OR Cholangitides, Primary Biliary OR Cholangitis, Primary Biliary OR Primary Biliary Cholangitides OR Biliary Cirrhosis, Primary OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive OR Primary Biliary Cirrhosis OR PBC):ti,ab,kw	1891

#4	#1 OR #2 OR #3	1891
#5	MeSH descriptor: [Ursodeoxycholic Acid] explode all trees	685
#6	("Ursodeoxycholic Acid" OR Ursodeoxycholic Acid OR Acid, Ursodeoxycholic OR Ursacholic Acid OR Acid, Ursacholic OR Ursodiol OR Deoxyursocholic Acid OR Acid, Deoxyursocholic OR Ursolvan OR Delursan OR Destolit OR Sodium Ursodeoxycholate OR Ursodeoxycholate, Sodium OR Urdox OR Urso OR Urso Heumann OR Ursobilane OR Ursochol OR Ursofalk OR Ursogal OR Ursolite OR Cholit-Ursan OR Cholofalk OR UDCA):ti,ab,kw	1782
#7	#5 OR #6	1782
#8	#4 AND #7	651
#9	MeSH descriptor: [Survival] explode all trees	183
#10	MeSH descriptor: [Disease Progression] explode all trees	10937
#11	MeSH descriptor: [Fibrosis] explode all trees	8337
#12	MeSH descriptor: [Alkaline Phosphatase] explode all trees	1479
#13	MeSH descriptor: [Bilirubin] explode all trees	1093
#14	MeSH descriptor: [gamma-Glutamyltransferase] explode all trees	446
#15	("Survival" OR surviv* OR "Disease Progression" OR Disease Progressions OR Progression, Disease OR Progressions, Disease OR Disease Exacerbation OR progress* OR "Fibrosis" OR Fibrosis OR Fibroses OR Cirrhosis OR Normalization liver enzyme OR liver enzyme normalization OR "Alkaline Phosphatase" OR Alkaline Phosphatase OR "Bilirubin" OR Bilirubin IX alpha OR Hematoidin OR Bilirubin, Disodium Salt OR Disodium Salt Bilirubin OR Bilirubin, Monosodium Salt OR Monosodium Salt Bilirubin OR delta-Bilirubin OR delta Bilirubin OR Bilirubin, Calcium Salt OR Calcium Salt Bilirubin OR Salt Bilirubin, Calcium OR Calcium Bilirubinate OR Bilirubinate, Calcium OR "gamma-Glutamyltransferase" OR gamma Glutamyltransferase OR GGT OR gammaglutamyltransferase OR Glutamyl Transpeptidase OR Transpeptidase, Glutamyl OR gamma-Glutamyl Transpeptidase OR Transpeptidase, gamma-Glutamyl OR gamma Glutamyl Transpeptidase):ti,ab,kw	270042
#16	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	272792
#17	#8 AND #16	615
#18	#17 with Cochrane Library publication date Between Dec 2022 and May 2024	55
#19	#18 NOT (ct.gov OR ICTRP)	**43**

AILE 1. Update – PICO 3.1



PICO 3.2

Recherche Pubmed (21.05.2024)

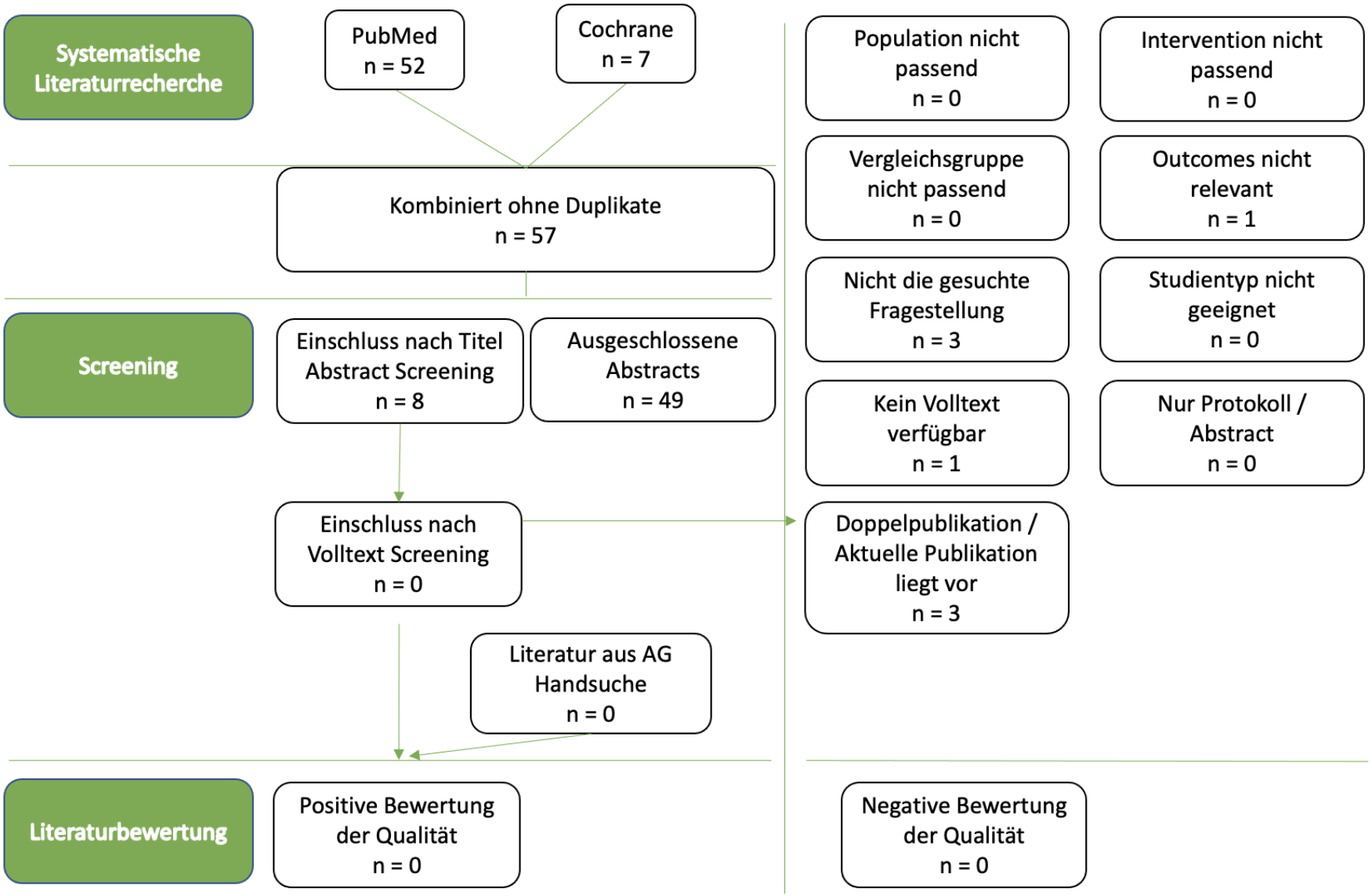
Population		
#1	**Liver Cirrhosis, Biliary[Mesh]** OR Liver Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary liver cirrhosis[tiab] OR Liver Cirrhoses, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary 1[tiab] OR Liver Cirrhosis, Obstructive[tiab] OR Obstructive Liver Cirrhosis[tiab] OR **Primary Biliary Cholangitis[tiab]** OR Biliary Cholangitides, Primary[tiab] OR Biliary Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitides, Primary Biliary[tiab] OR Cholangitis, Primary Biliary[tiab] OR Primary Biliary Cholangitides[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive[tiab] OR Primary Biliary Cirrhosis[tiab] OR PBC[tiab]	20.917
Intervention		
#2	**"Ursodeoxycholic Acid"[Mesh]** OR Ursodeoxycholic Acid[tiab] OR Acid, Ursodeoxycholic[tiab] OR Ursacholic Acid[tiab] OR Acid, Ursacholic[tiab] OR Ursodiol[tiab] OR Deoxyursocholic Acid[tiab] OR Acid, Deoxyursocholic[tiab] OR Ursolvan[tiab] OR Delursan[tiab] OR Destolit[tiab] OR Sodium Ursodeoxycholate[tiab] OR Ursodeoxycholate, Sodium[tiab] OR Urdox[tiab] OR Urso[tiab] OR Urso Heumann[tiab] OR Ursobilane[tiab] OR Ursochol[tiab] OR Ursofalk[tiab] OR Ursogal[tiab] OR Ursolite[tiab] OR Cholit-Ursan[tiab] OR Cholofalk[tiab] OR UDCA[tiab]	1.933.011
#3	**"Bezafibrate"[Mesh]** OR Bezafibrate[tiab] OR Solibay[tiab] OR Eulitop[tiab] OR durabezur[tiab] OR Azufibrat[tiab] OR Befibrat[tiab] OR Beza-Lande[tiab] OR Beza Lande[tiab] OR Beza-Puren[tiab] OR Beza Puren[tiab] OR Bezabeta[tiab] OR Bezacur[tiab] OR Bezafibrat PB[tiab] OR Bezafisal[tiab] OR Bezalip[tiab] OR Bezamerck[tiab] OR BM-15.075[tiab] OR BM 15.075[tiab] OR BM15.075[tiab] OR Cedur[tiab] OR Lipox[tiab] OR Reducterol[tiab] OR Regadrin B[tiab] OR Sklerofibrat[tiab] OR Béfizal[tiab] OR Difaterol[tiab]	2.026
#4	**"obeticholic acid" [Supplementary Concept]** OR obeticholic acid[tiab] OR 6ECDCA[tiab] OR 6-ECDCA[tiab] OR 6alpha-ethyl-chenodeoxycholic acid[tiab] OR 6-ethyl-3,7-dihydroxycholan-24-oic acid[tiab] OR 6-ethyl chenodeoxycholic acid[tiab] OR 6-ethylchenodeoxycholic acid[tiab] OR DSP-1747[tiab] OR DSP1747[tiab] OR Ocaliva[tiab] OR INT 747[tiab] OR INT747[tiab] OR INT-747[tiab]	801
#5	#3 OR #4	2.787
#6	#2 AND #5	1.408
#7	#1 AND #6	348
Filter		
#8	Abstract available, Deutsch und Englisch	289
#9	Publikationszeitraum 18.07.2022-21.05.2024	**52**

Recherche Cochrane (21.05.2024)

#1	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	393
#2	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	393

#3	(Liver Cirrhosis, Biliary OR Liver Cirrhosis, Biliary OR Biliary liver cirrhosis OR Liver Cirrhoses, Biliary OR Biliary Cirrhosis OR Cirrhosis, Biliary OR Biliary Cirrhosis, Primary 1 OR Liver Cirrhosis, Obstructive OR Obstructive Liver Cirrhosis OR Primary Biliary Cholangitis OR Biliary Cholangitides, Primary OR Biliary Cholangitis, Primary OR Cholangitides, Primary Biliary OR Cholangitis, Primary Biliary OR Primary Biliary Cholangitides OR Biliary Cirrhosis, Primary OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive OR Primary Biliary Cirrhosis OR PBC):ti,ab,kw	1891
#4	#1 OR #2 OR #3	1891
#5	MeSH descriptor: [Ursodeoxycholic Acid] explode all trees	685
#6	("Ursodeoxycholic Acid" OR Ursodeoxycholic Acid OR Acid, Ursodeoxycholic OR Ursacholic Acid OR Acid, Ursacholic OR Ursodiol OR Deoxyursocholic Acid OR Acid, Deoxyursocholic OR Ursolvan OR Delursan OR Destolit OR Sodium Ursodeoxycholate OR Ursodeoxycholate, Sodium OR Urdox OR Urso OR Urso Heumann OR Ursobilane OR Ursochol OR Ursofalk OR Ursogal OR Ursolite OR Cholit-Ursan OR Cholofalk OR UDCA):ti,ab,kw	1782
#7	#5 OR #6	1782
#8	MeSH descriptor: [Bezafibrate] explode all trees	279
#9	("Bezafibrate" OR Bezafibrate OR Solibay OR Eulitop OR durabezur OR Azufibrat OR Befibrat OR Beza-Lande OR Beza Lande OR Beza-Puren OR Beza Puren OR Bezabeta OR Bezacur OR Bezafibrat PB OR Bezafisal OR Bezalip OR Bezamerck OR BM-15.075 OR BM 15.075 OR BM15.075 OR Cedur OR Lipox OR Reducterol OR Regadrin B OR Sklerofibrat OR Béfizal OR Difaterol):ti,ab,kw	497
#10	("obeticholic acid" OR obeticholic acid OR 6ECDCA OR INT 747 OR INT747):ti,ab,kw	337
#11	#8 OR #9 OR #10	825
#12	#4 AND #7 AND #11	165
#13	#12 with Cochrane Library publication date Between Dec 2022 and May 2024	9
#14	#13 NOT (ct.gov OR ICTRP)	**7**

AILE 1. Update – PICO 3.2



PICO 3.3

Recherche Pubmed (21.05.2024)

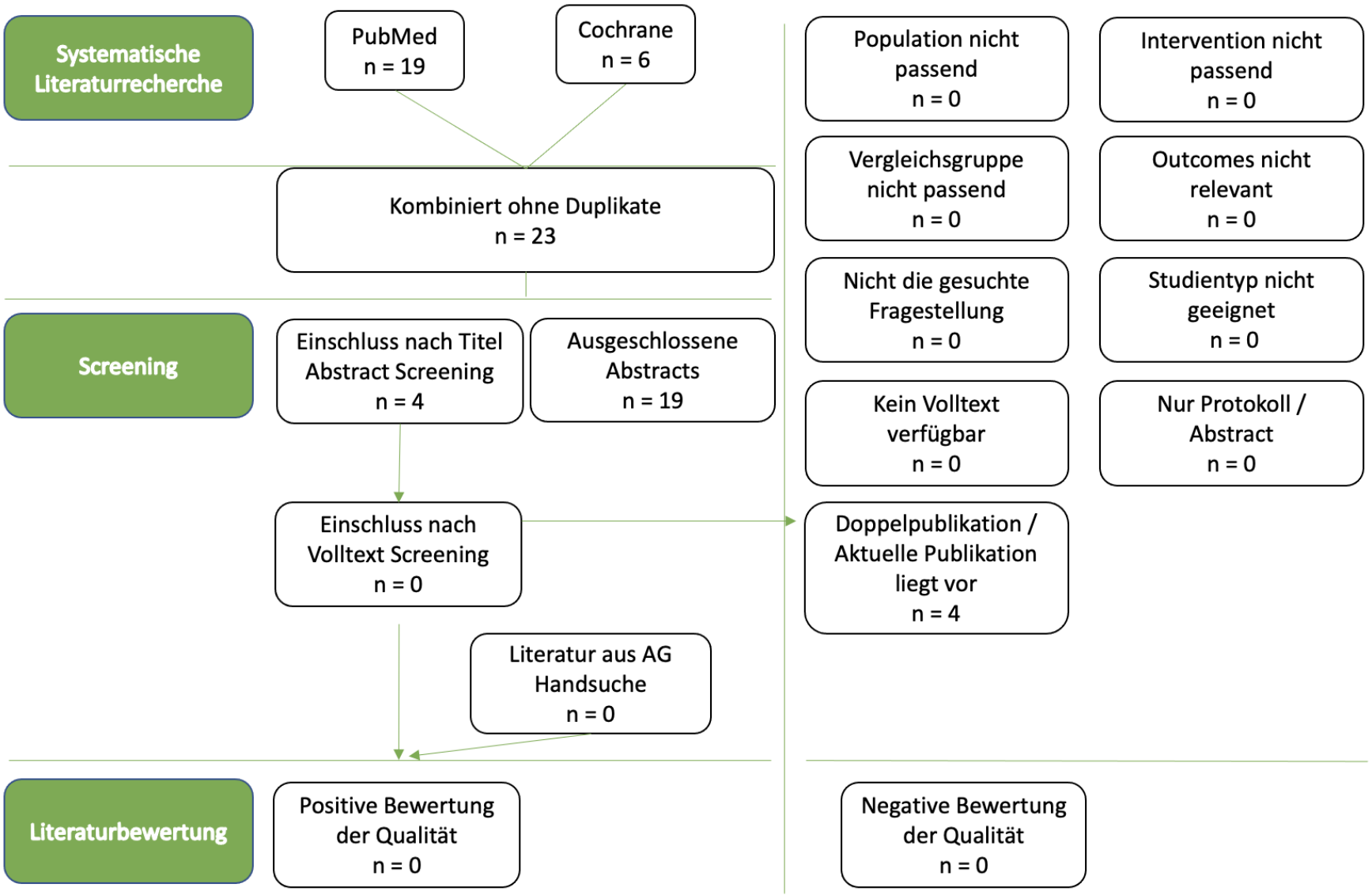
Population		
#1	**Liver Cirrhosis, Biliary[Mesh]** OR Liver Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary liver cirrhosis[tiab] OR Liver Cirrhoses, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary 1[tiab] OR Liver Cirrhosis, Obstructive[tiab] OR Obstructive Liver Cirrhosis[tiab] OR **Primary Biliary Cholangitis[tiab]** OR Biliary Cholangitides, Primary[tiab] OR Biliary Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitides, Primary Biliary[tiab] OR Cholangitis, Primary Biliary[tiab] OR Primary Biliary Cholangitides[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive[tiab] OR Primary Biliary Cirrhosis[tiab] OR PBC[tiab]	20.917
Intervention		
#2	**"Bezafibrate"[Mesh] OR Bezafibrate[tiab]** OR Solibay[tiab] OR Eulitop[tiab] OR durabezur[tiab] OR Azufibrat[tiab] OR Befibrat[tiab] OR Beza-Lande[tiab] OR Beza Lande[tiab] OR Beza-Puren[tiab] OR Beza Puren[tiab] OR Bezabeta[tiab] OR Bezacur[tiab] OR Bezafibrat PB[tiab] OR Bezafisal[tiab] OR Bezalip[tiab] OR Bezamerck[tiab] OR BM-15.075[tiab] OR BM 15.075[tiab] OR BM15.075[tiab]OR Cedur[tiab] OR Lipox[tiab] OR Reducterol[tiab] OR Regadrin B[tiab] OR Sklerofibrat[tiab] OR Béfizal[tiab] OR Difaterol[tiab]	2.026
#3	**"Cholestyramine Resin"[Mesh]** OR Cholestyramine Resin*[tiab] OR Resin, Cholestyramine[tiab] OR Resins, Cholestyramine[tiab] OR Colestyramin*[tiab] OR Cholestyramine*[tiab] OR MK-135[tiab] OR MK 135[tiab] OR MK135[tiab] OR Questran*[tiab] OR Cuemid*[tiab] OR Quantalan*[tiab]	3.714
#4	#2 OR #3	5.692
#5	#1 AND #4	266
Filter		
#6	Abstract available, Deutsch und Englisch	182
#7	Publikationszeitraum 18.07.2022-21.05.2024	**19**

Recherche Cochrane (21.05.2024)

#1	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	393
#2	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	393
#3	(Liver Cirrhosis, Biliary OR Liver Cirrhosis, Biliary OR Biliary liver cirrhosis OR Liver Cirrhoses, Biliary OR Biliary Cirrhosis OR Cirrhosis, Biliary OR Biliary Cirrhosis, Primary 1 OR Liver Cirrhosis, Obstructive OR Obstructive Liver Cirrhosis OR Primary Biliary Cholangitis OR Biliary Cholangitides, Primary OR Biliary Cholangitis, Primary OR Cholangitides, Primary Biliary OR Cholangitis, Primary Biliary OR Primary Biliary Cholangitides OR Biliary Cirrhosis, Primary OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive OR Primary Biliary Cirrhosis OR PBC):ti,ab,kw	1891
#4	#1 OR #2 OR #3	1891
#5	MeSH descriptor: [Bezafibrate] explode all trees	279
#6	("Bezafibrate" OR Bezafibrate OR Solibay OR Eulitop OR durabezur OR Azufibrat OR Befibrat OR Beza-Lande OR Beza Lande OR Beza-Puren OR Beza Puren OR Bezabeta OR Bezacur OR Bezafibrat PB OR Bezafisal OR Bezalip OR Bezamerck OR BM-15.075 OR BM 15.075 OR BM15.075 OR Cedur OR Lipox OR Reducterol OR Regadrin B OR Sklerofibrat OR Béfizal OR Difaterol):ti,ab,kw	497
#7	MeSH descriptor: [Cholestyramine Resin] explode all trees	327

#8	("Cholestyramine Resin" OR Cholestyramine Resin* OR Resin, Cholestyramine OR Resins, Cholestyramine OR Colestyramin* OR Cholestyramine* OR MK-135 OR MK 135 OR MK135 OR Questran* OR Cuemid* OR Quantalan*):ti,ab,kw	561
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	1038
#10	#4 AND #9	67
#11	#10 with Cochrane Library publication date Between Dec 2022 and May 2024	6
#12	#11 NOT (ct.gov OR ICTRP)	**6**

AILE 1. Update – PICO 3.3



PICO 3.5

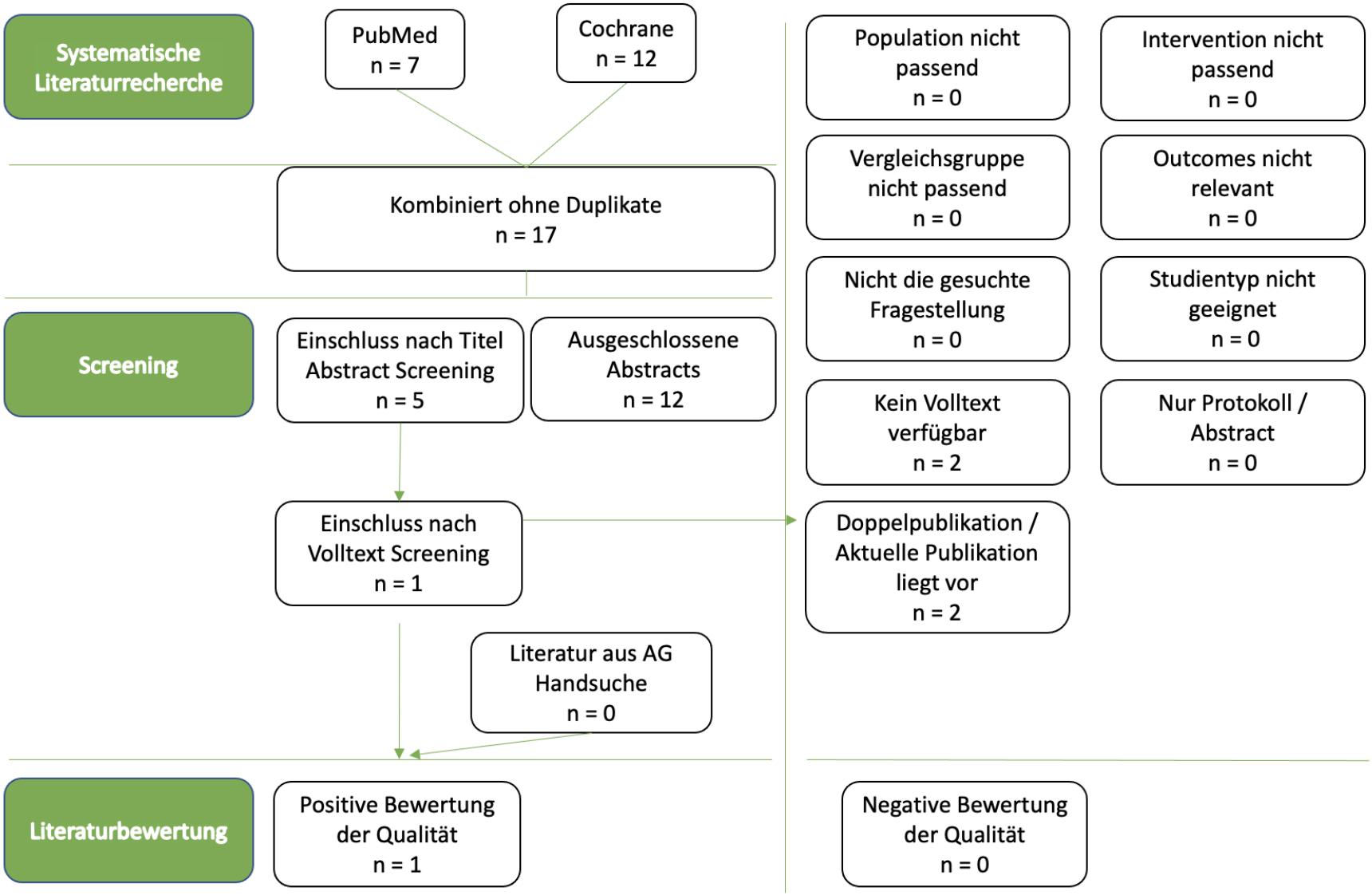
Recherche Pubmed (24.05.2024)

Population		
#1	**Liver Cirrhosis, Biliary[Mesh]** OR Liver Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary liver cirrhosis[tiab] OR Liver Cirrhoses, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary 1[tiab] OR Liver Cirrhosis, Obstructive[tiab] OR Obstructive Liver Cirrhosis[tiab] OR Primary Biliary Cholangitis[tiab] OR Biliary Cholangitides, Primary[tiab] OR Biliary Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitides, Primary Biliary[tiab] OR Cholangitis, Primary Biliary[tiab] OR Primary Biliary Cholangitides[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive[tiab] OR Primary Biliary Cirrhosis[tiab] OR PBC[tiab]	20.936
Intervention		
#2	"2-(2,6-dimethyl-4-(3-(4-(methylthio)phenyl)-3-oxo-1-propenyl)phenoxyl)-2-methylpropanoic acid" [Supplementary Concept] OR elafibranor[tiab] OR GFT505[tiab] OR GFT-505[tiab]	109
#3	#1 AND #2	8
Filter		
#4	Abstract available, Deutsch und Englisch	7

Recherche Cochrane (24.05.2024)

	Population	
#1	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	393
#2	(Liver Cirrhosis, Biliary OR Liver Cirrhosis, Biliary OR Biliary liver cirrhosis OR Liver Cirrhoses, Biliary OR Biliary Cirrhosis OR Cirrhosis, Biliary OR Biliary Cirrhosis, Primary 1 OR Liver Cirrhosis, Obstructive OR Obstructive Liver Cirrhosis OR Primary Biliary Cholangitis OR Biliary Cholangitides, Primary OR Biliary Cholangitis, Primary OR Cholangitides, Primary Biliary OR Cholangitis, Primary Biliary OR Primary Biliary Cholangitides OR Biliary Cirrhosis, Primary OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive OR Primary Biliary Cirrhosis OR PBC):ti,ab,kw	1891
#3	#1 OR #2	1891
Intervention		
#4	(elafibranor OR GFT505 OR GFT-505):ti,ab,kw	55
#5	#3 AND #4	12
Filter		
#6	#5 with Cochrane Library publication date Between Jan 2011 and May 2024	**12**

AILE 1. Update – PICO 3.5



PICO 3.6

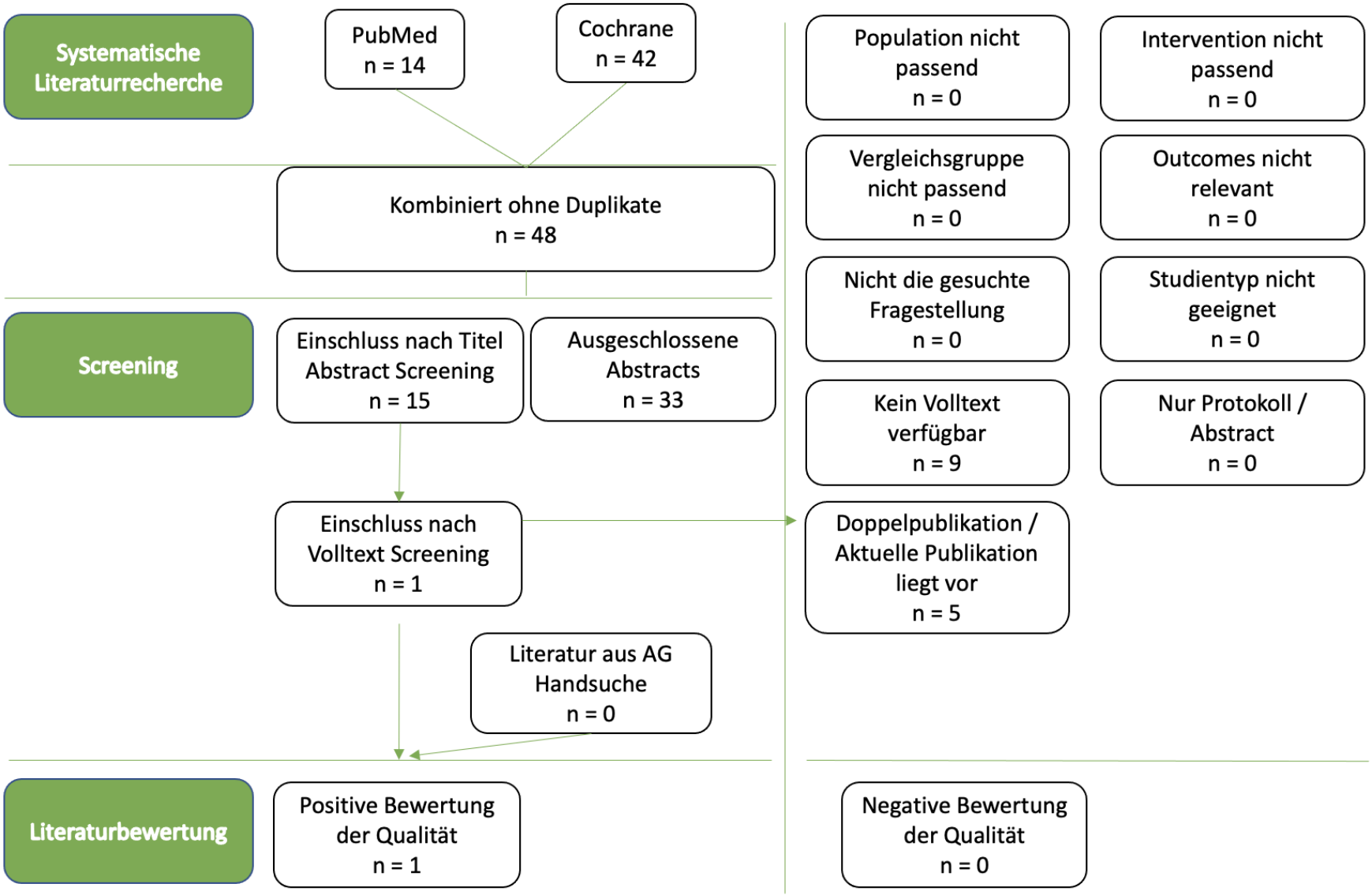
Recherche Pubmed (24.05.2024)

Population		
#1	**Liver Cirrhosis, Biliary[Mesh]** OR Liver Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary liver cirrhosis[tiab] OR Liver Cirrhoses, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary 1[tiab] OR Liver Cirrhosis, Obstructive[tiab] OR Obstructive Liver Cirrhosis[tiab] OR Primary Biliary Cholangitis[tiab] OR Biliary Cholangitides, Primary[tiab] OR Biliary Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitides, Primary Biliary[tiab] OR Cholangitis, Primary Biliary[tiab] OR Primary Biliary Cholangitides[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive[tiab] OR Primary Biliary Cirrhosis[tiab] OR PBC[tiab]	20.936
Intervention		
#2	"seladelpar" [Supplementary Concept] OR seladelpar[tiab] OR MBX-8025[tiab]	30
#3	#1 AND #2	19
Filter		
#4	Abstract available, Deutsch und Englisch	14
#5	Publikationszeitraum 2011 - date of search	**14**

Recherche Cochrane (24.05.2024)

Population		
#1	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	393
#2	(Liver Cirrhosis, Biliary OR Liver Cirrhosis, Biliary OR Biliary liver cirrhosis OR Liver Cirrhoses, Biliary OR Biliary Cirrhosis OR Cirrhosis, Biliary OR Biliary Cirrhosis, Primary 1 OR Liver Cirrhosis, Obstructive OR Obstructive Liver Cirrhosis OR Primary Biliary Cholangitis OR Biliary Cholangitides, Primary OR Biliary Cholangitis, Primary OR Cholangitides, Primary Biliary OR Cholangitis, Primary Biliary OR Primary Biliary Cholangitides OR Biliary Cirrhosis, Primary OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive OR Primary Biliary Cirrhosis OR PBC):ti,ab,kw	1891
#3	#1 OR #2	1891
Intervention		
#4	(seladelpar OR MBX-8025):ti,ab,kw	53
#5	#3 AND #4	42
Filter		
#6	#7 with Cochrane Library publication date Between Jan 2011 and May 2024	**42**

AILE 1. Update – PICO 3.6



PICO 3.7

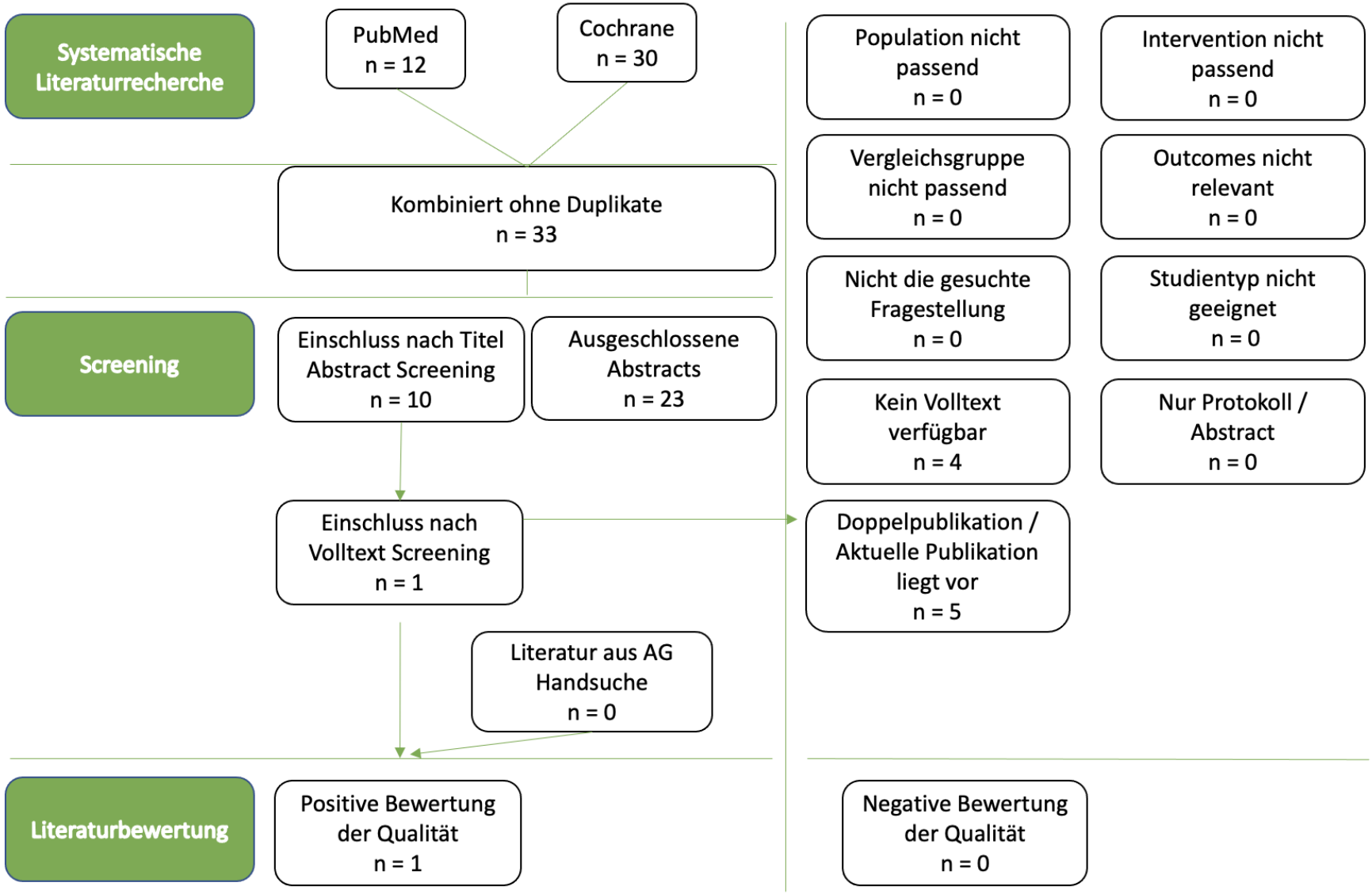
Recherche Pubmed (23.05.2024)

Population		
#1	**Liver Cirrhosis, Biliary[Mesh]** OR Liver Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary liver cirrhosis[tiab] OR Liver Cirrhoses, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary 1[tiab] OR Liver Cirrhosis, Obstructive[tiab] OR Obstructive Liver Cirrhosis[tiab] OR Primary Biliary Cholangitis[tiab] OR Biliary Cholangitides, Primary[tiab] OR Biliary Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitides, Primary Biliary[tiab] OR Cholangitis, Primary Biliary[tiab] OR Primary Biliary Cholangitides[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive[tiab] OR Primary Biliary Cirrhosis[tiab] OR PBC[tiab]	20.931
Intervention		
#2	Linerixibat[tiab] OR GSK2330672[tiab] OR GSK-2330672[tiab] OR "3-((((3R,5R)-3-butyl-3-ethyl-7-(methyloxy)-1,1-dioxido-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin-8-yl)methyl)amino)pentanedioic acid" [Supplementary Concept]	26
#3	#1 AND #2	13
Filter		
#4	Abstract available, Deutsch und Englisch	12
#5	Publikationszeitraum 2011 - date of search	**12**

Recherche Cochrane (23.05.2024)

Population		
#1	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	393
#2	(Liver Cirrhosis, Biliary OR Liver Cirrhosis, Biliary OR Biliary liver cirrhosis OR Liver Cirrhoses, Biliary OR Biliary Cirrhosis OR Cirrhosis, Biliary OR Biliary Cirrhosis, Primary 1 OR Liver Cirrhosis, Obstructive OR Obstructive Liver Cirrhosis OR Primary Biliary Cholangitis OR Biliary Cholangitides, Primary OR Biliary Cholangitis, Primary OR Cholangitides, Primary Biliary OR Cholangitis, Primary Biliary OR Primary Biliary Cholangitides OR Biliary Cirrhosis, Primary OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive OR Primary Biliary Cirrhosis OR PBC):ti,ab,kw	1891
#3	#1 OR #2	1891
Intervention		
#4	(Linerixibat OR GSK2330672 OR GSK-2330672):ti,ab,kw	38
#5	#3 AND #4	30
Filter		
#6	#5 with Cochrane Library publication date Between Jan 2011 and May 2024	**30**

AILE 1. Update – PICO 3.7



PICO 4.1

Recherche Pubmed (21.05.2024)

Population		
#1	**"Cholangitis, Sclerosing"[Mesh]** OR Cholangitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangiitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangiitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangiitides[tiab] OR Sclerosing Cholangiitis[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangitides, Primary Sclerosing[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitides, Primary[tiab] OR Sclerosing Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Primary Sclerosing[tiab] OR PSC[tiab]	26.985
Intervention		
#2	**"Endoscopy"[Mesh]** OR endoscop*[tiab] **OR "Stents"[Mesh]** OR stent*[tiab] OR **balloon dilatation[tiab]** OR balloon[tiab] OR dilatation[tiab] OR dilation[tiab]	802.674
#3	#1 AND #2	2.616
Outcome		
#4	**"Survival"[Mesh]** OR surviv*[tiab] OR **"Disease Progression"[Mesh]** OR Disease Progressions[tiab] OR Progression, Disease[tiab] OR Progressions, Disease[tiab] OR Disease Exacerbation[tiab] OR progress*[tiab] OR **"Fibrosis"[Mesh]** OR Fibrosis[tiab] OR Fibroses[tiab] OR Cirrhosis[tiab] OR Normalization liver enzyme[tiab] OR liver enzyme normalization[tiab] OR **"Alkaline Phosphatase"[Mesh]** OR Alkaline Phosphatase[tiab] OR **"Bilirubin"[Mesh]** OR Bilirubin IX alpha[tiab] OR Hematoidin[tiab] OR Bilirubin, Disodium Salt[tiab] OR Disodium Salt Bilirubin[tiab] OR Bilirubin, Monosodium Salt[tiab] OR Monosodium Salt Bilirubin[tiab] OR delta-Bilirubin[tiab] OR delta Bilirubin[tiab] OR Bilirubin, Calcium Salt[tiab] OR Calcium Salt Bilirubin[tiab] OR Salt Bilirubin, Calcium[tiab] OR Calcium Bilirubinate[tiab] OR Bilirubinate, Calcium[tiab] OR **"gamma-Glutamyltransferase"[Mesh**] OR gamma Glutamyltransferase[tiab] OR GGT[tiab] OR gammaglutamyltransferase[tiab] OR Glutamyl Transpeptidase[tiab] OR Transpeptidase, Glutamyl[tiab] OR gamma-Glutamyl Transpeptidase[tiab] OR Transpeptidase, gamma-Glutamyl[tiab] OR gamma Glutamyl Transpeptidase[tiab]	3.332.124
#5	#3 AND #4	987
Filter		

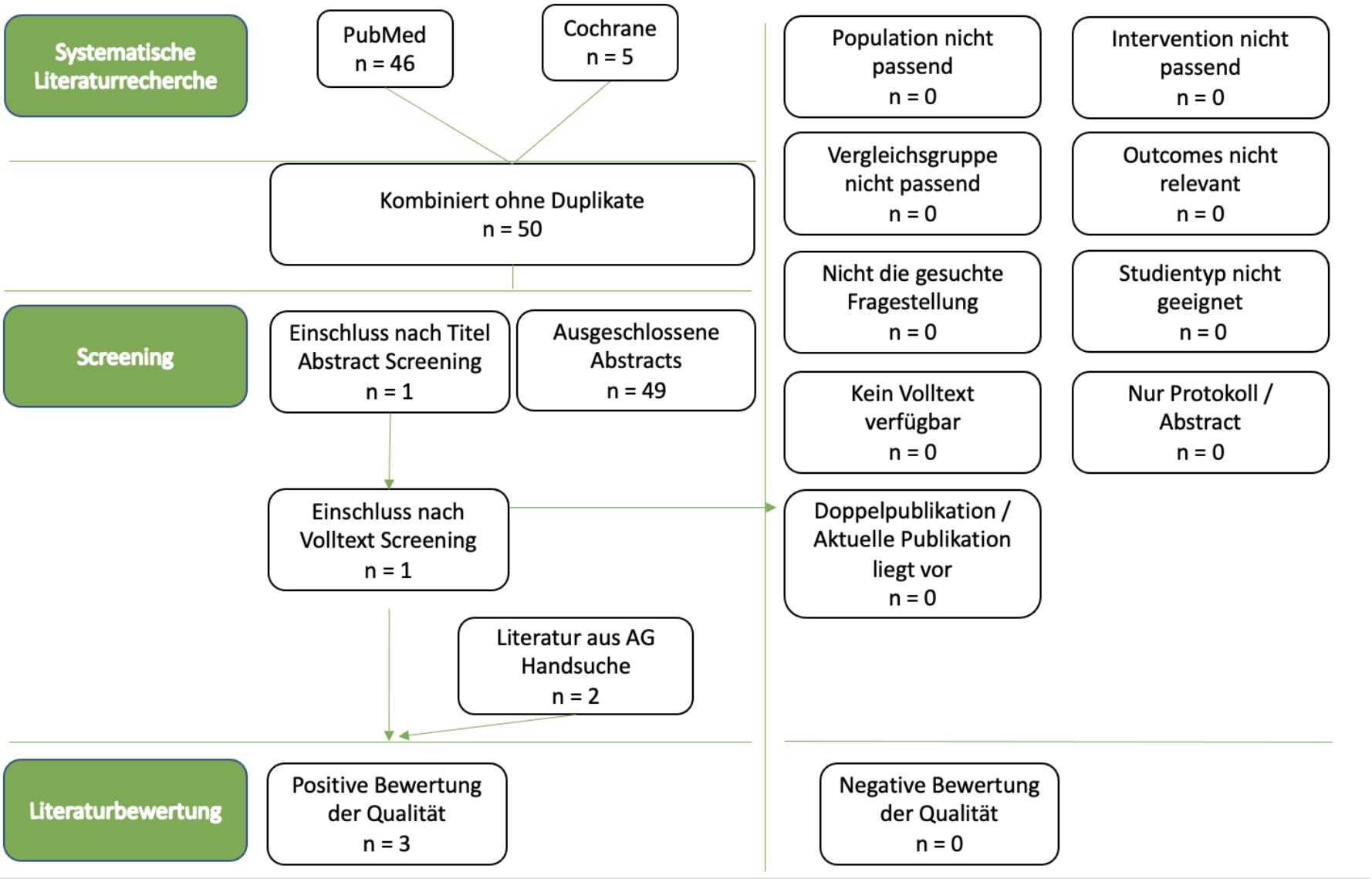
#6	Address[pt] OR "Autobiography"[pt] OR "Bibliography"[pt] OR "Biography"[pt] OR "Clinical Trial Protocol"[pt] OR "Clinical Trial, Phase I"[pt] OR "Clinical Trial, Veterinary"[pt] OR "Comment"[pt] OR "Congress"[pt] OR "Consensus Development Conference"[pt] OR "Consensus Development Conference, NIH"[pt] OR "Corrected and Republished Article"[pt] OR "Dataset"[pt] OR "Dictionary"[pt] OR "Directory"[pt] OR "Duplicate Publication"[pt] OR "Editorial"[pt] OR "Electronic Supplementary Materials"[pt] OR "English Abstract"[pt] OR "Festschrift"[pt] OR "Government Publication"[pt] OR "Guideline"[pt] OR "Historical Article"[pt] OR "Interactive Tutorial"[pt] OR "Interview"[pt] OR "Introductory Journal Article"[pt] OR "Lecture"[pt] OR "Legal Case"[pt] OR "Legislation"[pt] OR "Letter"[pt] OR "News"[pt] OR "Newspaper Article"[pt] OR "Observational Study, Veterinary"[pt] OR "Overall"[pt] OR "Patient Education Handout"[pt] OR "Periodical Index"[pt] OR "Personal Narrative"[pt] OR "Portrait"[pt] OR "Practice Guideline"[pt] OR "Preprint"[pt] OR "Published Erratum"[pt] OR "Research Support, American Recovery and Reinvestment Act"[pt] OR "Research Support, N.I.H., Extramural"[pt] OR "Research Support, N.I.H., Intramural"[pt] OR "Research Support, Non-U.S. Gov't"[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S."[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't, P.H.S."[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't"[pt] OR "Retracted Publication"[pt] OR "Retraction of Publication"[pt] OR "Scientific Integrity Review"[pt] OR "Technical Report"[pt] OR "Twin Study"[pt] OR "Validation Study"[pt] OR "Video-Audio Media"[pt] OR "Webcast"[pt]	14.979.814
#7	#5 NOT #6	750
#8	(systematic*[tiab] AND (bibliographic*[TIAB] OR literature[tiab] OR review[tiab] OR reviewed[tiab] OR reviews[tiab])) OR (comprehensive*[TIAB] AND (bibliographic*[TIAB] OR literature[tiab])) OR “cochrane database syst rev”[Journal] OR "Evidence report/technology assessment (Summary)"[journal] OR "Evidence report/technology assessment"[journal] OR "integrative literature review"[tiab] OR "integrative research review"[tiab] OR "integrative review"[tiab] OR “research synthesis”[tiab] OR “research integration”[tiab] OR cinahl[tiab] OR embase[tiab] OR medline[tiab] OR psyclit[tiab] OR (psycinfo[tiab] NOT “psycinfo database”[tiab]) OR pubmed[tiab] OR scopus[tiab] OR “web of science”[tiab] OR “data synthesis”[tiab] OR meta-analys*[tiab] OR meta-analyz*[tiab] OR meta-analyt*[tiab] OR metaanalys*[tiab] OR metaanalyz*[tiab] OR metaanalyt*[tiab] OR “meta-analysis as topic”[MeSH:noexp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR ((review[tiab] AND (rationale[tiab] OR evidence[tiab])) AND review[pt])	938.328
#9	#7 NOT #8	723
#10	Abstract available, Deutsch und Englisch	677
#11	Publikationszeitraum 18.07.2022-21.05.2024	**46**

Recherche Pubmed (21.05.2024)

#1	MeSH descriptor: [Cholangitis, Sclerosing] explode all trees	144
#2	(Cholangitis, Sclerosing OR Cholangitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangitides OR Sclerosing Cholangitis OR Cholangiitis, Sclerosing OR Cholangiitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangiitides OR Sclerosing Cholangiitis OR Primary Sclerosing Cholangitis OR Cholangitides, Primary Sclerosing OR Primary Sclerosing Cholangitides OR Sclerosing Cholangitides, Primary OR Sclerosing Cholangitis, Primary OR Cholangitis, Primary Sclerosing OR PSC):ti,ab,kw	817
#3	#1 OR #2	817
#4	MeSH descriptor: [Endoscopy] explode all trees	26263

#5	MeSH descriptor: [Stents] explode all trees	6602
#6	(endoscop* OR stent* OR balloon dilatation OR balloon OR dilatation OR dilation):ti,ab,kw	71633
#7	#4 OR #5 OR #6	88462
#8	#3 AND #7	100
#9	#8 with Cochrane Library publication date Between Dec 2022 and May 2024	**5**

AILE 1. Update – PICO 4.1



PICO 4.2

Recherche Pubmed (21.05.2024)

Population		
#1	**"Cholangitis, Sclerosing"[Mesh]** OR Cholangitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangiitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangiitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangiitides[tiab] OR Sclerosing Cholangiitis[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangitides, Primary Sclerosing[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitides, Primary[tiab] OR Sclerosing Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Primary Sclerosing[tiab] OR PSC[tiab]	26.985
Intervention		
#2	**"Ursodeoxycholic Acid"[Mesh]** OR Ursodeoxycholic Acid[tiab] OR Acid, Ursodeoxycholic[tiab] OR Ursacholic Acid[tiab] OR Acid, Ursacholic[tiab] OR Ursodiol[tiab] OR Deoxyursocholic Acid[tiab] OR Acid, Deoxyursocholic[tiab] OR Ursolvan[tiab] OR Delursan[tiab] OR Destolit[tiab] OR Sodium Ursodeoxycholate[tiab] OR Ursodeoxycholate, Sodium[tiab] OR Urdox[tiab] OR Urso[tiab] OR Urso Heumann[tiab] OR Ursobilane[tiab] OR Ursochol[tiab] OR Ursofalk[tiab] OR Ursogal[tiab] OR Ursolite[tiab] OR Cholit-Ursan[tiab] OR Cholofalk[tiab] OR UDCA[tiab]	1.933.011
#3	#1 AND #2	1.771
Outcome		
#4	**"Survival"[Mesh]** OR surviv*[tiab] OR **"Disease Progression"[Mesh]** OR Disease Progressions[tiab] OR Progression, Disease[tiab] OR Progressions, Disease[tiab] OR Disease Exacerbation[tiab] OR progress*[tiab] OR **"Fibrosis"[Mesh]** OR Fibrosis[tiab] OR Fibroses[tiab] OR Cirrhosis[tiab] OR Normalization liver enzyme[tiab] OR liver enzyme normalization[tiab] OR **"Alkaline Phosphatase"[Mesh]** OR Alkaline Phosphatase[tiab] OR **"Bilirubin"[Mesh]** OR Bilirubin IX alpha[tiab] OR Hematoidin[tiab] OR Bilirubin, Disodium Salt[tiab] OR Disodium Salt Bilirubin[tiab] OR Bilirubin, Monosodium Salt[tiab] OR Monosodium Salt Bilirubin[tiab] OR delta-Bilirubin[tiab] OR delta Bilirubin[tiab] OR Bilirubin, Calcium Salt[tiab] OR Calcium Salt Bilirubin[tiab] OR Salt Bilirubin, Calcium[tiab] OR Calcium Bilirubinate[tiab] OR Bilirubinate, Calcium[tiab] OR **"gamma-Glutamyltransferase"[Mesh]** OR gamma Glutamyltransferase[tiab] OR GGT[tiab] OR gammaglutamyltransferase[tiab] OR Glutamyl Transpeptidase[tiab] OR Transpeptidase, Glutamyl[tiab] OR gamma-Glutamyl Transpeptidase[tiab] OR Transpeptidase, gamma-Glutamyl[tiab] OR gamma Glutamyl Transpeptidase[tiab]	3.332.124
#5	#3 AND #4	860
Filter		
#6	animals [mh] NOT humans [mh]	5.221.714
#7	#5 NOT #6	796

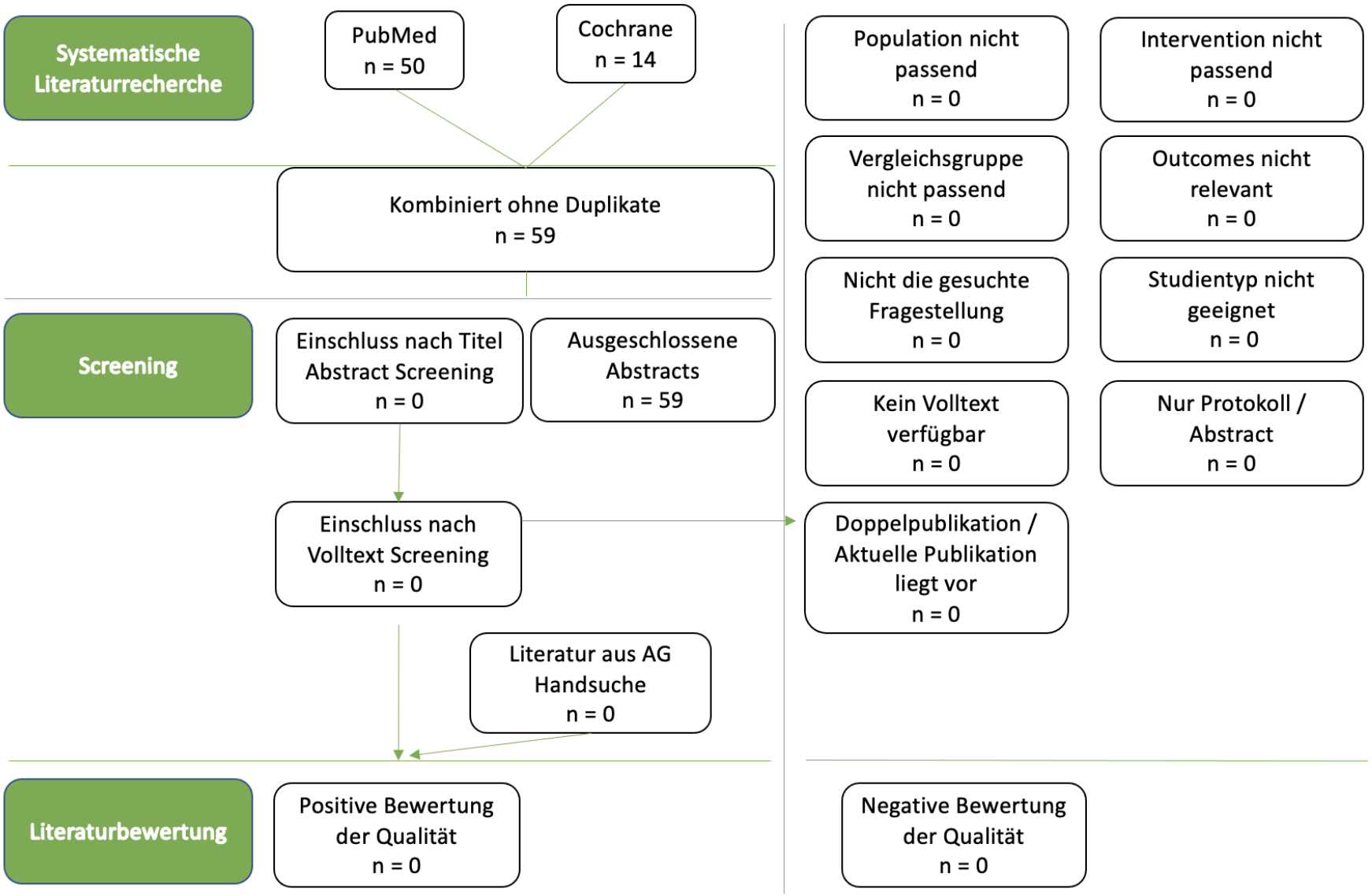
#8	Address[pt] OR "Autobiography"[pt] OR "Bibliography"[pt] OR "Biography"[pt] OR "Clinical Trial Protocol"[pt] OR "Clinical Trial, Phase I"[pt] OR "Clinical Trial, Veterinary"[pt] OR "Comment"[pt] OR "Congress"[pt] OR "Consensus Development Conference"[pt] OR "Consensus Development Conference, NIH"[pt] OR "Corrected and Republished Article"[pt] OR "Dataset"[pt] OR "Dictionary"[pt] OR "Directory"[pt] OR "Duplicate Publication"[pt] OR "Editorial"[pt] OR "Electronic Supplementary Materials"[pt] OR "English Abstract"[pt] OR "Festschrift"[pt] OR "Government Publication"[pt] OR "Guideline"[pt] OR "Historical Article"[pt] OR "Interactive Tutorial"[pt] OR "Interview"[pt] OR "Introductory Journal Article"[pt] OR "Lecture"[pt] OR "Legal Case"[pt] OR "Legislation"[pt] OR "Letter"[pt] OR"News"[pt] OR "Newspaper Article"[pt] OR "Observational Study, Veterinary"[pt] OR "Overall"[pt] OR "Patient Education Handout"[pt] OR "Periodical Index"[pt] OR "Personal Narrative"[pt] OR "Portrait"[pt] OR "Practice Guideline"[pt] OR "Preprint"[pt] OR "Published Erratum"[pt] OR "Research Support, American Recovery and Reinvestment Act"[pt] OR "Research Support, N.I.H., Extramural"[pt] OR "Research Support, N.I.H., Intramural"[pt] OR "Research Support, Non-U.S. Gov't"[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S."[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't, P.H.S."[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't"[pt] OR "Retracted Publication"[pt] OR "Retraction of Publication"[pt] OR "Scientific Integrity Review"[pt] OR "Technical Report"[pt] OR "Twin Study"[pt] OR "Validation Study"[pt] OR "Video-Audio Media"[pt] OR "Webcast"[pt]	14.979.814
#9	#7 NOT #8 (#5 NOT #6)	538
#10	(systematic*[tiab] AND (bibliographic*[TIAB] OR literature[tiab] OR review[tiab] OR reviewed[tiab] OR reviews[tiab])) OR (comprehensive*[TIAB] AND (bibliographic*[TIAB] OR literature[tiab])) OR “cochrane database syst rev”[Journal] OR "Evidence report/technology assessment (Summary)"[journal] OR "Evidence report/technology assessment"[journal] OR "integrative literature review"[tiab] OR "integrative research review"[tiab] OR "integrative review"[tiab] OR “research synthesis”[tiab] OR “research integration”[tiab] OR cinahl[tiab] OR embase[tiab] OR medline[tiab] OR psyclit[tiab] OR (psycinfo[tiab] NOT “psycinfo database”[tiab]) OR pubmed[tiab] OR scopus[tiab] OR “web of science”[tiab] OR “data synthesis”[tiab] OR meta-analys*[tiab] OR meta-analyz*[tiab] OR meta-analyt*[tiab] OR metaanalys*[tiab] OR metaanalyz*[tiab] OR metaanalyt*[tiab] OR “meta-analysis as topic”[MeSH:noexp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR ((review[tiab] AND (rationale[tiab] OR evidence[tiab])) AND review[pt])	938.328
#11	#9 NOT #10	499
#12	Abstract available, Deutsch und Englisch	468
#13	Publikationszeitraum 18.07.2022-21.05.2024	**50**

Recherche Cochrane (21.05.2024)

#1	MeSH descriptor: [Cholangitis, Sclerosing] explode all trees	144
#2	(Cholangitis, Sclerosing OR Cholangitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangitides OR Sclerosing Cholangitis OR Cholangiitis, Sclerosing OR Cholangiitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangiitides OR Sclerosing Cholangiitis OR Primary Sclerosing Cholangitis OR Cholangitides, Primary Sclerosing OR Primary Sclerosing Cholangitides OR Sclerosing Cholangitides, Primary OR Sclerosing Cholangitis, Primary OR Cholangitis, Primary Sclerosing OR PSC):ti,ab,kw	817
#3	#1 OR #2	817

#4	MeSH descriptor: [Ursodeoxycholic Acid] explode all trees	685
#5	(Ursodeoxycholic Acid OR Acid, Ursodeoxycholic OR Ursacholic Acid OR Acid, Ursacholic OR Ursodiol OR Deoxyursocholic Acid OR Acid, Deoxyursocholic OR Ursolvan OR Delursan OR Destolit OR Sodium Ursodeoxycholate OR Ursodeoxycholate, Sodium OR Urdox OR Urso OR Urso Heumann OR Ursobilane OR Ursochol OR Ursofalk OR Ursogal OR Ursolite OR Cholit-Ursan OR Cholofalk OR UDCA):ti,ab,kw	1782
#6	#4 OR #5	1782
#7	#3 AND #6	132
#8	#7 with Cochrane Library publication date Between Dec 2022 and May 2024	**14**

AILE 1. Update – PICO 4.2



PICO 4.3

Recherche Pubmed (21.05.2024)

Population		
#1	**"Cholangitis, Sclerosing"[Mesh]** OR Cholangitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangiitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangiitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangiitides[tiab] OR Sclerosing Cholangiitis[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangitides, Primary Sclerosing[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitides, Primary[tiab] OR Sclerosing Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Primary Sclerosing[tiab] OR PSC[tiab]	26.985
Intervention		
#2	**"Ultrasonography"[Mesh]** OR ultrasonograph*[tiab] OR Diagnostic Ultrasound*[tiab] OR Ultrasound, Diagnostic[tiab] OR Ultrasounds, Diagnostic[tiab] OR Ultrasound Imaging[tiab] OR Imaging, Ultrasound[tiab] OR Imagings, Ultrasound[tiab] OR Echotomography[tiab] OR Ultrasonic Imaging[tiab] OR Imaging, Ultrasonic[tiab] OR Sonography, Medical[tiab] OR Medical Sonography[tiab] OR Ultrasonographic Imaging[tiab] OR Imaging, Ultrasonographic[tiab] OR Imagings, Ultrasonographic[tiab] OR Ultrasonographic Imagings[tiab] OR Echography[tiab] OR Diagnosis, Ultrasonic[tiab] OR Diagnoses, Ultrasonic[tiab] OR Ultrasonic Diagnoses[tiab] OR Ultrasonic Diagnosis[tiab] OR Echotomography, Computer[tiab] OR Computer Echotomography[tiab] OR Tomography, Ultrasonic[tiab] OR Ultrasonic Tomography[tiab]	614.179
#3	**"Cholangiopancreatography, Magnetic Resonance"[Mesh]** OR Cholangiopancreatographies, Magnetic Resonance[tiab] OR Magnetic Resonance Cholangiopancreatograph*[tiab] OR MRCP[tiab] OR MR Cholangiopancreatograph*[tiab] OR Cholangiopancreatograph*[tiab]	16.996
#4	**"CA-19-9 Antigen"[Mesh]** OR Antigen, CA-19-9[tiab] OR CA 19 9 Antigen[tiab] OR CA 19-9 Antigen[tiab] OR Antigen, CA 19-9[tiab] OR CA 19.9 Antigen[tiab] OR Antigen, CA 19.9[tiab] OR Antigen CA-19-9[tiab] OR Antigen CA 19 9[tiab] OR CA-19-9, Antigen[tiab] OR Sialyl Lewis A[tiab] OR A, Sialyl Lewis[tiab] OR Lewis A, Sialyl[tiab] OR Sialyl Lewis(a) Tetrasaccharide[tiab] OR Sialyl Lewis A Antigen[tiab] OR Gastrointestinal Cancer Antigen[tiab] OR Cancer Antigen, Gastrointestinal[tiab]	4.532
#5	#2 OR #3 OR #4	627.674
#6	#1 AND #5	1.749
Outcome		

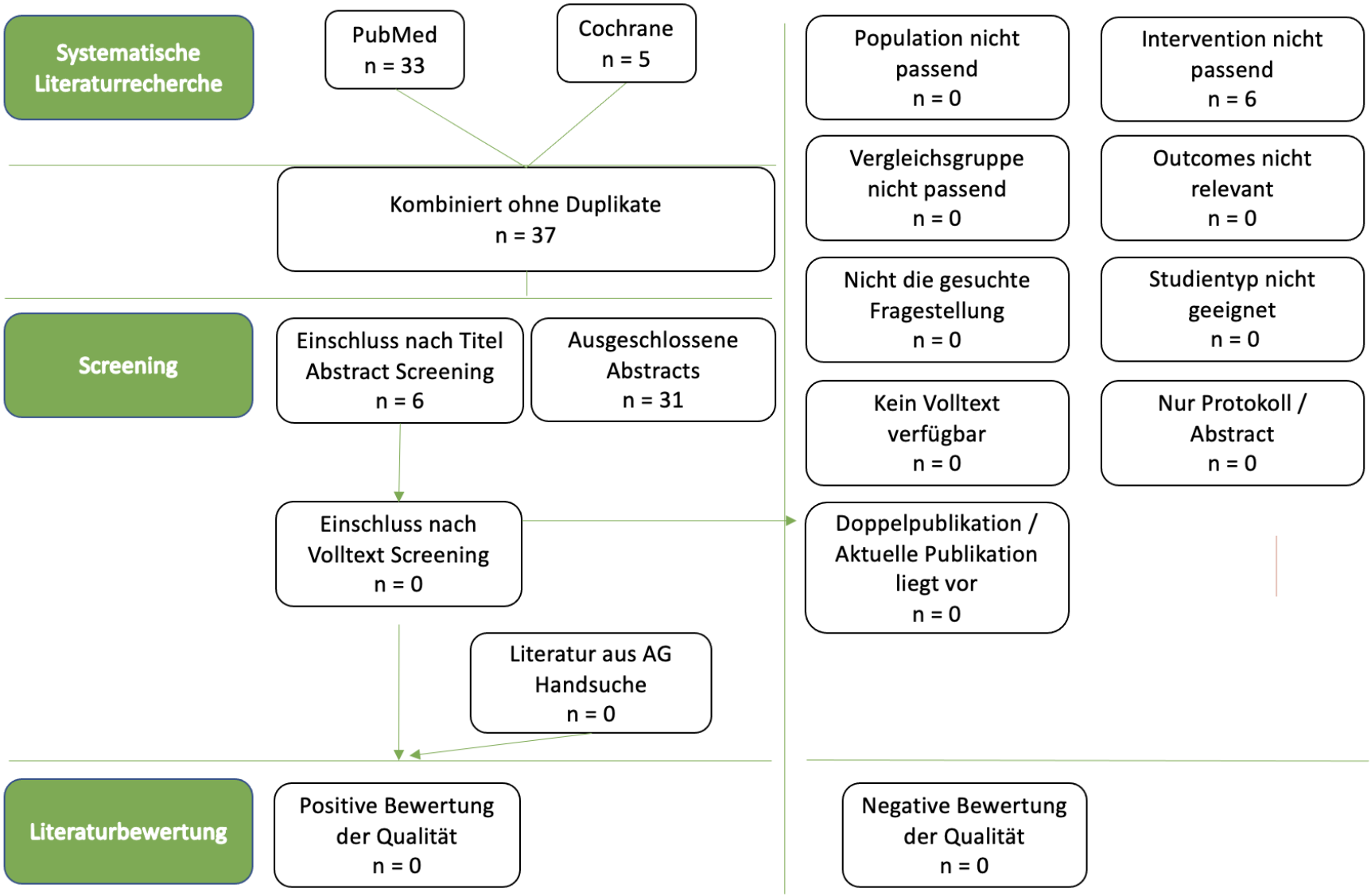
#7	**"Sensitivity and Specificity"[Mesh]** OR Specificity and Sensitivity[tiab] OR Sensitivit*[tiab] OR Specificit*[tiab] OR **"Survival"[Mesh]** OR surviv*[tiab] OR **"Early Detection of Cancer"[Mesh]** OR Cancer Early Detection[tiab] OR Cancer Screening[tiab] OR Screening, Cancer[tiab] OR Cancer Screening Tests[tiab] OR Cancer Screening Test[tiab] OR Screening Test, Cancer[tiab] OR Screening Tests, Cancer[tiab] OR Test, Cancer Screening[tiab] OR Tests, Cancer Screening[tiab] OR Early Diagnosis of Cancer[tiab] OR Cancer Early Diagnosis[tiab] OR **"Cholangiocarcinoma"[Mesh]** OR Cholangiocarcinoma[tiab] OR Cholangiocellular Carcinoma[tiab] OR Carcinoma, Cholangiocellular[tiab] OR Carcinomas, Cholangiocellular[tiab] OR Cholangiocellular Carcinomas[tiab] OR Extrahepatic Cholangiocarcinoma[tiab] OR Cholangiocarcinoma, Extrahepatic[tiab] OR Cholangiocarcinomas, Extrahepatic[tiab] OR Extrahepatic Cholangiocarcinomas[tiab] OR Intrahepatic Cholangiocarcinoma[tiab] OR Cholangiocarcinoma, Intrahepatic[tiab] OR Cholangiocarcinomas, Intrahepatic[tiab] OR Intrahepatic Cholangiocarcinomas[tiab]	3.261.798
#8	#6 AND #7	495
	Filter	
#9	Address[pt] OR "Autobiography"[pt] OR "Bibliography"[pt] OR "Biography"[pt] OR "Clinical Trial Protocol"[pt] OR "Clinical Trial, Phase I"[pt] OR "Clinical Trial, Veterinary"[pt] OR "Comment"[pt] OR "Congress"[pt] OR "Consensus Development Conference"[pt] OR "Consensus Development Conference, NIH"[pt] OR "Corrected and Republished Article"[pt] OR "Dataset"[pt] OR "Dictionary"[pt] OR "Directory"[pt] OR "Duplicate Publication"[pt] OR "Editorial"[pt] OR "Electronic Supplementary Materials"[pt] OR "English Abstract"[pt] OR "Festschrift"[pt] OR "Government Publication"[pt] OR "Guideline"[pt] OR "Historical Article"[pt] OR "Interactive Tutorial"[pt] OR "Interview"[pt] OR "Introductory Journal Article"[pt] OR "Lecture"[pt] OR "Legal Case"[pt] OR "Legislation"[pt] OR "Letter"[pt] OR "News"[pt] OR "Newspaper Article"[pt] OR "Observational Study, Veterinary"[pt] OR "Overall"[pt] OR "Patient Education Handout"[pt] OR "Periodical Index"[pt] OR "Personal Narrative"[pt] OR "Portrait"[pt] OR "Practice Guideline"[pt] OR "Preprint"[pt] OR "Published Erratum"[pt] OR "Research Support, American Recovery and Reinvestment Act"[pt] OR "Research Support, N.I.H., Extramural"[pt] OR "Research Support, N.I.H., Intramural"[pt] OR "Research Support, Non-U.S. Gov't"[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S."[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't, P.H.S."[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't"[pt] OR "Retracted Publication"[pt] OR "Retraction of Publication"[pt] OR "Scientific Integrity Review"[pt] OR "Technical Report"[pt] OR "Twin Study"[pt] OR "Validation Study"[pt] OR "Video-Audio Media"[pt] OR "Webcast"[pt]	14.979.814
#10	#8 NOT #9	391
#11	Abstract available, Deutsch und Englisch	366
#12	Publikationszeitraum 18.07.2022-21.05.2024	**33**

Recherche Pubmed (21.05.2024)

#1	MeSH descriptor: [Cholangitis, Sclerosing] explode all trees	144

#2	(Cholangitis, Sclerosing OR Cholangitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangitides OR Sclerosing Cholangitis OR Cholangiitis, Sclerosing OR Cholangiitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangiitides OR Sclerosing Cholangiitis OR Primary Sclerosing Cholangitis OR Cholangitides, Primary Sclerosing OR Primary Sclerosing Cholangitides OR Sclerosing Cholangitides, Primary OR Sclerosing Cholangitis, Primary OR Cholangitis, Primary Sclerosing OR PSC):ti,ab,kw	817
#3	#1 OR #2	817
#4	MeSH descriptor: [Ultrasonography] explode all trees	19311
#5	(ultrasonograph* OR Diagnostic Ultrasound* OR Ultrasound, Diagnostic OR Ultrasounds, Diagnostic OR Ultrasound Imaging OR Imaging, Ultrasound OR Imagings, Ultrasound OR Echotomography OR Ultrasonic Imaging OR Imaging, Ultrasonic OR Sonography, Medical OR Medical Sonography OR Ultrasonographic Imaging OR Imaging, Ultrasonographic OR Imagings, Ultrasonographic OR Ultrasonographic Imagings OR Echography OR Diagnosis, Ultrasonic OR Diagnoses, Ultrasonic OR Ultrasonic Diagnoses OR Ultrasonic Diagnosis OR Echotomography, Computer OR Computer Echotomography OR Tomography, Ultrasonic OR Ultrasonic Tomography):ti,ab,kw	32791
#6	MeSH descriptor: [Cholangiopancreatography, Magnetic Resonance] explode all trees	39
#7	(Cholangiopancreatography, Magnetic Resonance OR Cholangiopancreatographies, Magnetic Resonance OR Magnetic Resonance Cholangiopancreatograph* OR MRCP OR MR Cholangiopancreatograph* OR Cholangiopancreatograph*):ti,ab,kw	2469
#8	MeSH descriptor: [CA-19-9 Antigen] explode all trees	72
#9	(CA-19* OR CA 19* OR CA 19 9 Antigen OR CA 19.9 Antigen OR Antigen, CA 19.9 OR Antigen CA 19 9 OR Sialyl Lewis A OR A, Sialyl Lewis OR Lewis A, Sialyl OR Sialyl Lewis(a) Tetrasaccharide OR Sialyl Lewis A Antigen OR Gastrointestinal Cancer Antigen OR Cancer Antigen, Gastrointestinal):ti,ab,kw	3613
#10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	44118
#11	#3 AND #10	60
#12	#11 with Cochrane Library publication date Between Dec 2022 and May 2024	**5**

AILE 1. Update – PICO 4.3



PICO 4.4

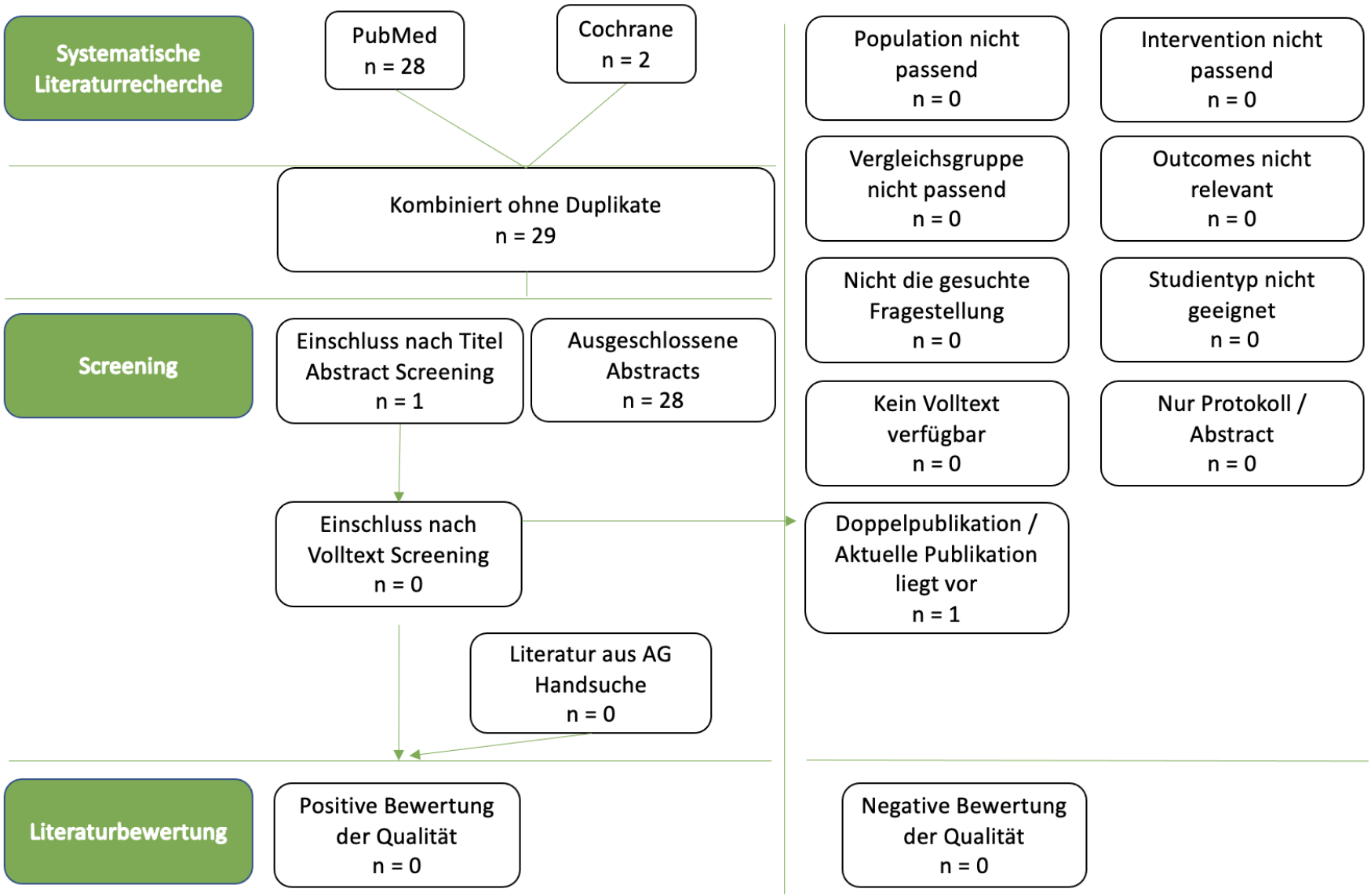
Recherche Pubmed (21.05.2024)

Population		
#1	**"Cholangitis, Sclerosing"[Mesh]** OR Cholangitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangiitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangiitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangiitides[tiab] OR Sclerosing Cholangiitis[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangitides, Primary Sclerosing[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitides, Primary[tiab] OR Sclerosing Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Primary Sclerosing[tiab] OR PSC[tiab]	26.985
Intervention		
#2	**Immunosuppressive Agents[Mesh]** OR Agents, Immunosuppressive[tiab] OR Immunosuppressants[tiab] OR Immunosuppressive Agent[tiab] OR Agent, Immunosuppressive[tiab] OR Immunosuppressant[tiab] OR **"Azathioprine"[Mesh]** OR Azathioprine[tiab] OR Azothioprine[tiab] OR Imurel[tiab] OR Imuran[tiab] OR Immuran[tiab]	137.477
#3	#1 AND #2	668
Filter		
#4	Abstract available, Deutsch und Englisch, Publikationszeitraum 11.08.2022-21.05.2024	**28**

Recherche Cochrane (21.05.2024)

#1	MeSH descriptor: [Cholangitis, Sclerosing] explode all trees	144
#2	(Cholangitis, Sclerosing OR Cholangitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangitides OR Sclerosing Cholangitis OR Cholangiitis, Sclerosing OR Cholangiitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangiitides OR Sclerosing Cholangiitis OR Primary Sclerosing Cholangitis OR Cholangitides, Primary Sclerosing OR Primary Sclerosing Cholangitides OR Sclerosing Cholangitides, Primary OR Sclerosing Cholangitis, Primary OR Cholangitis, Primary Sclerosing OR PSC):ti,ab,kw	817
#3	#1 OR #2	817
#4	MeSH descriptor: [Immunosuppressive Agents] explode all trees	6953
#5	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1453
#6	(Immunosuppressive Agents OR Agents, Immunosuppressive OR Immunosuppressants OR Immunosuppressive Agent OR Agent, Immunosuppressive OR Immunosuppressant OR Azathioprine OR Imurel OR Imuran OR Immuran):ti,ab,kw	12281
#7	#4 OR #5 OR #6	12483
#8	#3 AND #7	26
#9	#8 with Cochrane Library publication date Between Dec 2022 and May 2024	**2**

AILE 1. Update – PICO 4.4



PICO 4.5

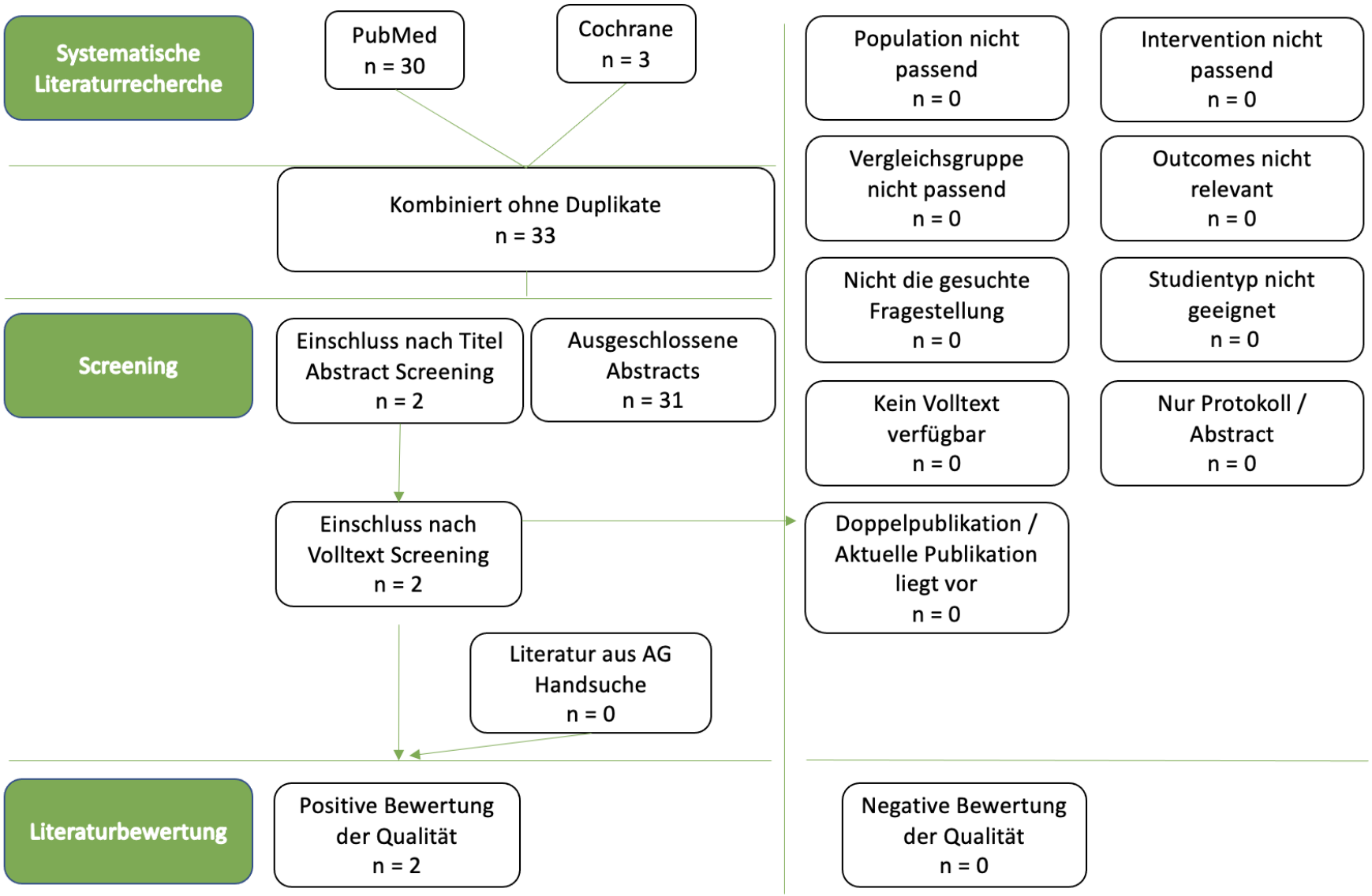
Recherche Pubmed (21.05.2024)

Population		
#1	**"Cholangitis, Sclerosing"[Mesh]** OR Cholangitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangiitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangiitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangiitides[tiab] OR Sclerosing Cholangiitis[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangitides, Primary Sclerosing[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitides, Primary[tiab] OR Sclerosing Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Primary Sclerosing[tiab] OR PSC[tiab]	26.985
Intervention		
#2	**Colonoscopy[Mesh]** OR Colonoscop*[tiab] OR Colonoscopic Surgical Procedures[tiab] OR Colonoscopic Surgical Procedure[tiab] OR Procedure, Colonoscopic Surgical[tiab] OR Procedures, Colonoscopic Surgical[tiab] OR Surgical Procedure, Colonoscopic[tiab] OR Surgery, Colonoscopic[tiab] OR Surgical Procedures, Colonoscopic[tiab] OR Colonoscopic Surgery[tiab] OR Colonoscopic Surgeries[tiab] OR Surgeries, Colonoscopic[tiab]	54.862
#3	#1 AND #2	345
Filter		
#4	Abstract available, Deutsch und EnglischPublikationszeitraum 11.08.2022-21.05.2024	**30**

Recherche Cochrane (21.05.2024)

#1	MeSH descriptor: [Cholangitis, Sclerosing] explode all trees	144
#2	(Cholangitis, Sclerosing OR Cholangitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangitides OR Sclerosing Cholangitis OR Cholangiitis, Sclerosing OR Cholangiitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangiitides OR Sclerosing Cholangiitis OR Primary Sclerosing Cholangitis OR Cholangitides, Primary Sclerosing OR Primary Sclerosing Cholangitides OR Sclerosing Cholangitides, Primary OR Sclerosing Cholangitis, Primary OR Cholangitis, Primary Sclerosing OR PSC):ti,ab,kw	817
#3	#1 OR #2	817
#4	MeSH descriptor: [Colonoscopy] explode all trees	3024
#5	(Colonoscop* OR Colonoscopic Surgical Procedures OR Colonoscopic Surgical Procedure OR Procedure, Colonoscopic Surgical OR Procedures, Colonoscopic Surgical OR Surgical Procedure, Colonoscopic OR Surgery, Colonoscopic OR Surgical Procedures, Colonoscopic OR Colonoscopic Surgery OR Colonoscopic Surgeries OR Surgeries, Colonoscopic):ti,ab,kw	9248
#6	#4 OR #5	9482
#7	#3 AND #6	35
#8	#7 with Cochrane Library publication date Between Dec 2022 and May 2024	**3**

AILE 1. Update – PICO 4.5



PICO 5.1

Recherche Pubmed (22.05.2024)

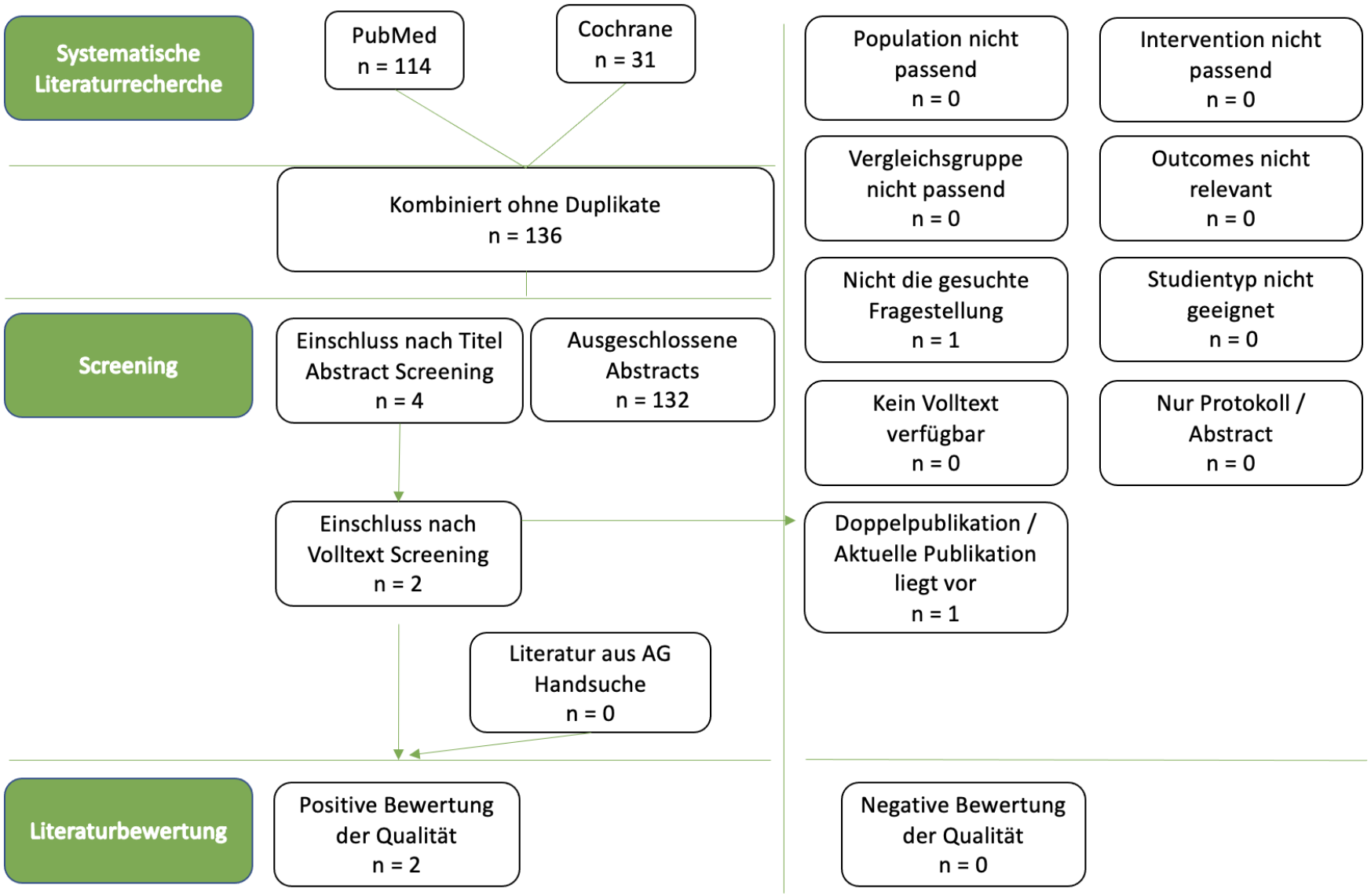
Population		
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab]	13.159
#2	**Liver Cirrhosis[Mesh]** OR liver cirrhosis[tiab] OR Hepatic Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Hepatic[tiab] OR Cirrhosis, Liver[tiab] OR Fibrosis, Liver[tiab] OR Liver Fibrosis[tiab]	130.311
#3	**Pregnancy[Mesh]** OR Pregnan*[tiab] OR Gestation*[tiab] OR fertility[tiab] OR obstetric*[tiab] OR reproduction[tiab] OR maternit*[tiab] OR maternal[tiab] OR childbear*[tiab] OR child-bear*[tiab] OR gravidit*[tiab] OR parturient*[tiab] OR antenatal*[tiab] OR ante-natal*[tiab] OR antepartum[tiab] OR ante-partum[tiab] OR prenatal*[tiab] OR pre-natal*[tiab] OR intrapartum[tiab] OR intra-partum[tiab] OR perinatal*[tiab] OR peri-natal*[tiab]	1.600.450
Intervention		
#4	**Azathioprine[Mesh]** OR Azathioprin*[tiab]	25.284
Outcome		
#5	**Premature Birth[Mesh]** OR premature[tiab] OR preterm[tiab] OR pre-term[tiab] OR prematurit*[tiab] OR **"Diabetes, Gestational"[Mesh]** OR gestational diabetes[tiab] OR Diabetes, Pregnancy-Induced[tiab] OR Diabetes, Pregnancy Induced[tiab] OR Pregnancy-Induced Diabetes[tiab] OR Gestational Diabetes[tiab] OR Diabetes Mellitus, Gestational[tiab] OR Gestational Diabetes Mellitus[tiab] OR **"Birth Weight"[Mesh]** OR Birth Weight*[tiab] OR Weight, Birth[tiab] OR Weights, Birth[tiab] OR Birthweight*[tiab] OR birth-weight[tiab] OR **"Abortion, Spontaneous"[Mesh]** OR Abortions, Spontaneous[tiab] OR Spontaneous Abortion*[tiab] OR Early Pregnancy Loss*[tiab] OR Loss, Early Pregnancy[tiab] OR Losses, Early Pregnancy[tiab] OR Pregnancy Loss, Early[tiab] OR Pregnancy Losses, Early[tiab] OR Miscarriage*[tiab] OR Abortion, Tubal[tiab] OR Abortions, Tubal[tiab] OR Tubal Abortion*[tiab] OR abortion[tiab] OR aborted[tiab] OR **"Teratogenesis"[Mesh]** OR teratogen*[tiab]	447.352
#6	#1 AND #5	121
#7	#2 AND #5	434
#8	#4 AND #5	353
#9	#3 AND #4	982
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	1.574
Filter		
#11	Abstract available, Deutsch und Englisch	1.250
#12	Publikationszeitraum 2022 - date of search	**114**

Recherche Cochrane (22.05.2024)

#1	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	47
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis, Chronic] explode all trees	4.503

#3	(Hepatitis, Autoimmune OR Autoimmune Hepatitides OR Hepatitides, Autoimmune OR Autoimmune Chronic Hepatitis OR Autoimmune Chronic Hepatitides OR Chronic Hepatitides, Autoimmune OR Chronic Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitides, Autoimmune Chronic OR Hepatitis, Autoimmune Chronic OR Autoimmune Hepatitis OR AIH OR Hepatitis, Chronic OR Chronic Hepatitis OR Cryptogenic Chronic Hepatitis OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic OR Hepatitis, Chronic Active OR Chronic Active Hepatitis OR Hepatitis, Chronic Persistent OR Chronic Persistent Hepatitides OR Chronic Persistent Hepatitis):ti,ab,kw	13.219
#4	#1 OR #2 OR #3	13.219
#5	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis] explode all trees	4.041
#6	(liver cirrhosis OR Hepatic Cirrhosis OR Cirrhosis, Hepatic OR Cirrhosis, Liver OR Fibrosis, Liver OR Liver Fibrosis):ti,ab,kw	12.876
#7	#5 OR #6	12.876
#8	MeSH descriptor: [Pregnancy] explode all trees	34.005
#9	(Pregnan* OR Gestation* OR fertility OR obstetric* OR reproduction OR maternit* OR maternal OR childbear* OR child-bear* OR gravidit* OR parturient* OR antenatal* OR ante-natal* OR antepartum OR ante-partum OR prenatal* OR pre-natal* OR intrapartum OR intra-partum OR perinatal* OR peri-natal*):ti,ab,kw	123.743
#10	#8 OR #9	123.943
#11	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1.453
#12	(azathioprin*):ti,ab,kw	3.579
#13	#11 OR #12	3.579
#14	MeSH descriptor: [Premature Birth] explode all trees	2.511
#15	MeSH descriptor: [Diabetes, Gestational] explode all trees	1.717
#16	MeSH descriptor: [Birth Weight] explode all trees	2.429
#17	MeSH descriptor: [Abortion, Spontaneous] explode all trees	1.369
#18	MeSH descriptor: [Teratogenesis] explode all trees	0
#19	(Premature Birth OR premature OR preterm OR pre-term OR prematurit* OR Diabetes, Gestational OR gestational diabetes OR Diabetes, Pregnancy-Induced OR Diabetes, Pregnancy Induced OR Pregnancy-Induced Diabetes OR Gestational Diabetes OR Diabetes Mellitus, Gestational OR Gestational Diabetes Mellitus OR Birth Weight* OR Weight, Birth OR Weights, Birth OR Birthweight* OR birth-weight OR Abortion, Spontaneous OR Abortions, Spontaneous OR Spontaneous Abortion* OR Early Pregnancy Loss* OR Loss, Early Pregnancy OR Losses, Early Pregnancy OR Pregnancy Loss, Early OR Pregnancy Losses, Early OR Miscarriage* OR Abortion, Tubal OR Abortions, Tubal OR Tubal Abortion* OR abortion OR aborted OR Teratogenesis OR teratogen*):ti,ab,kw	54.531
#20	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	54.583
#21	#4 AND #20	115
#22	#7 AND #20	96
#23	#13 AND #20	35
#24	#10 AND #13	101
#25	#21 OR #22 OR #23 OR #24 with Publication Year from 2022 to 2024, in Trials	**31**

AILE 1. Update – PICO 5.1



PICO 5.2

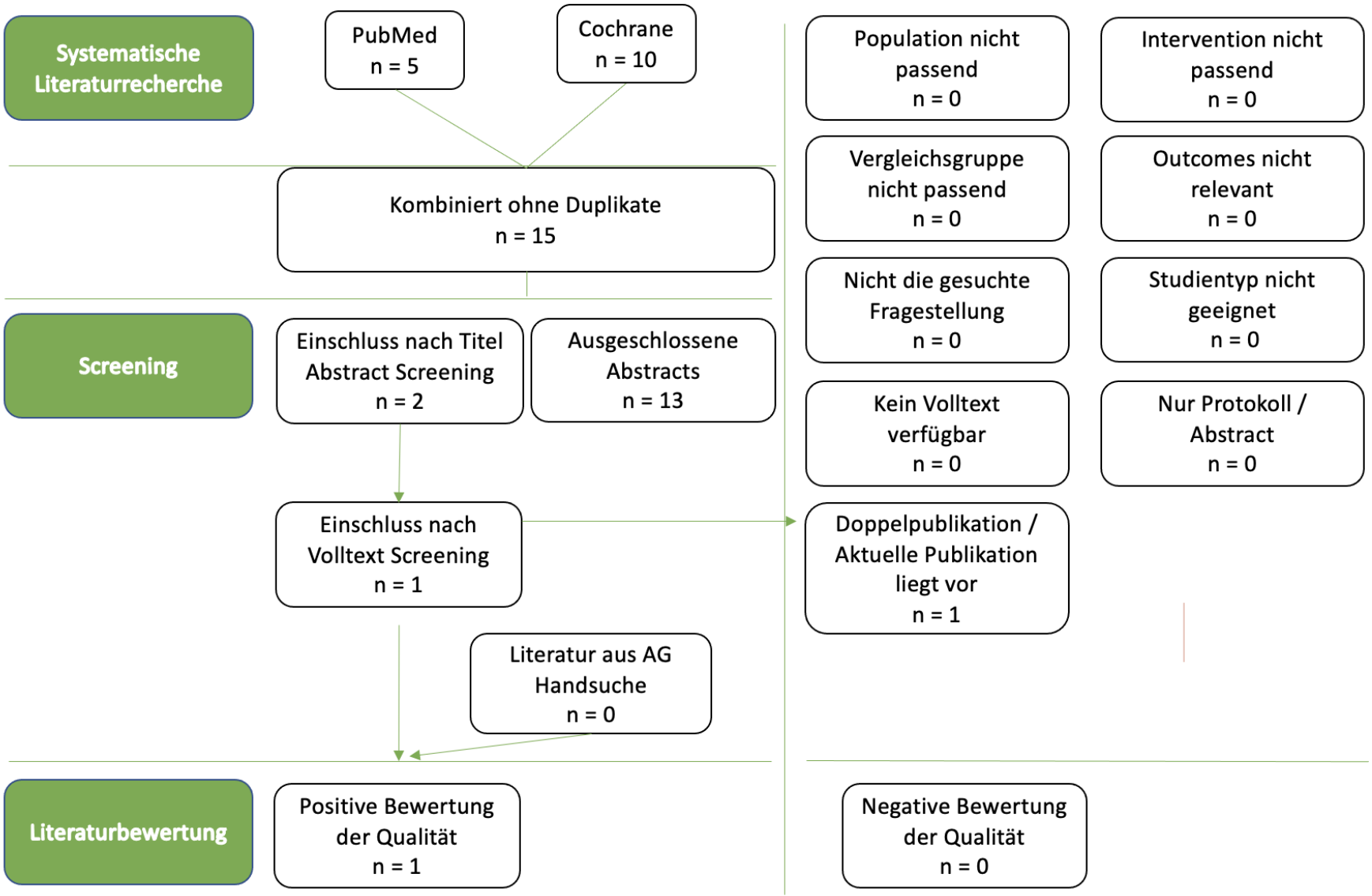
Recherche Pubmed (21.05.2024)

Population		
#1	**Liver Cirrhosis[Mesh]** OR liver cirrhosis[tiab] OR Hepatic Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Hepatic[tiab] OR Cirrhosis, Liver[tiab] OR Fibrosis, Liver[tiab] OR Liver Fibrosis[tiab]	130.293
#2	**Cesarean Section[Mesh]** OR Cesarean Section*[tiab] OR Delivery, Abdominal[tiab] OR Abdominal Deliveries[tiab] OR Deliveries, Abdominal[tiab] OR Caesarean Section[tiab] OR Caesarean Sections[tiab] OR Abdominal Delivery[tiab] OR C-Section*[tiab] OR C Section*[tiab] OR Postcesarean Section[tiab] OR caesarean*[tiab] or cesarean*[tiab]	90.224
Intervention		
#3	#1 AND #2	70
Outcome		
#4	Abstract available, Deutsch und Englisch	46
#5	Publikationszeitraum 2022 - date of search	**5**

Recherche Cochrane (21.05.2024)

#1	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis] explode all trees	4.041
#2	(liver cirrhosis OR Hepatic Cirrhosis OR Cirrhosis, Hepatic OR Cirrhosis, Liver OR Fibrosis, Liver OR Liver Fibrosis):ti,ab,kw	12.876
#3	#1 OR #2	12.876
#4	MeSH descriptor: [Cesarean Section] explode all trees	4.520
#5	(Cesarean Section* OR Delivery, Abdominal OR Abdominal Deliveries OR Deliveries, Abdominal OR Caesarean Section OR Caesarean Sections OR Abdominal Delivery OR C-Section* OR C Section* OR Postcesarean Section OR caesarean* or cesarean*):ti,ab,kw	23.279
#6	#4 OR #5	23.279
#7	#3 AND #6	84
#8	#7 with Publication Year from 2022 to 2024, in Trials	**10**

AILE 1. Update – PICO 5.2



PICO 5.3

Recherche Pubmed (21.05.2024)

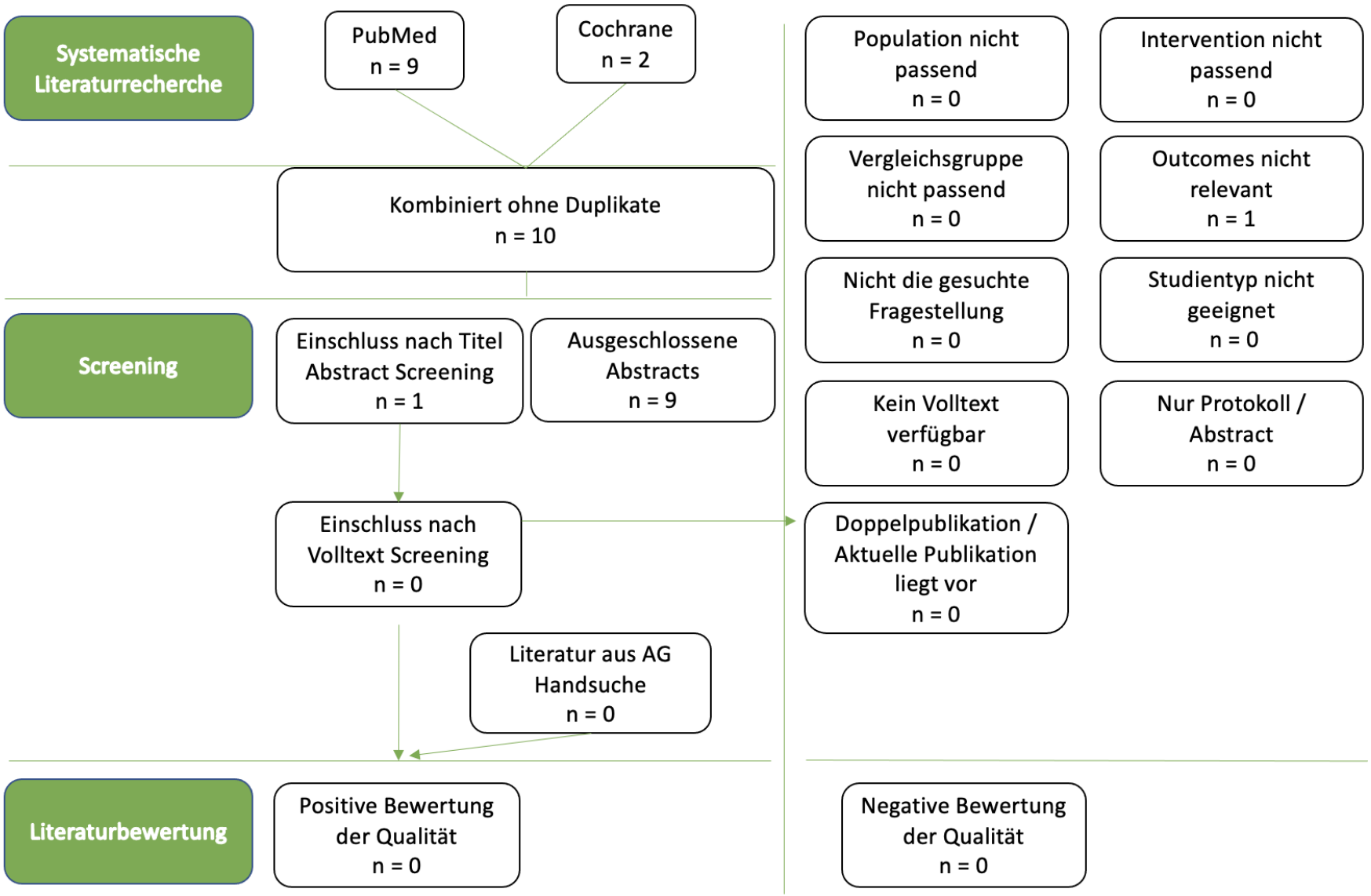
Population		
#1	**"Cholangitis, Sclerosing"[Mesh]** OR Cholangitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangiitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangiitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangiitides[tiab] OR Sclerosing Cholangiitis[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangitides, Primary Sclerosing[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitides, Primary[tiab] OR Sclerosing Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Primary Sclerosing[tiab] OR PSC[tiab]	26.985
#2	**Liver Cirrhosis, Biliary[Mesh**] OR Liver Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary liver cirrhosis[tiab] OR Liver Cirrhoses, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary 1[tiab] OR Liver Cirrhosis, Obstructive[tiab] OR Obstructive Liver Cirrhosis[tiab] OR **Primary Biliary Cholangitis[tiab]** OR Biliary Cholangitides, Primary[tiab] OR Biliary Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitides, Primary Biliary[tiab] OR Cholangitis, Primary Biliary[tiab] OR Primary Biliary Cholangitides[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive[tiab] OR Primary Biliary Cirrhosis[tiab] OR PBC[tiab]	20.918
#3	**Pregnancy[Mesh]** OR Pregnan*[tiab] OR Gestation*[tiab] OR fertility[tiab] OR obstetric*[tiab] OR reproduction[tiab] OR maternit*[tiab] OR maternal[tiab] OR childbear*[tiab] OR child-bear*[tiab] OR gravidit*[tiab] OR parturient*[tiab] OR antenatal*[tiab] OR ante-natal*[tiab] OR antepartum[tiab] OR ante-partum[tiab] OR prenatal*[tiab] OR pre-natal*[tiab] OR intrapartum[tiab] OR intra-partum[tiab] OR perinatal*[tiab] OR peri-natal*[tiab]	1.600.307
#4	#1 OR #2	44.294
#5	#3 AND #4	932
Intervention		
#6	**Ursodeoxycholic Acid[Mesh]** OR Ursodeoxycholic Acid[tiab] OR Acid, Ursodeoxycholic[tiab] OR Ursacholic Acid[tiab] OR Acid, Ursacholic[tiab] OR 3 alpha,7 beta-Dihydroxy-5 beta-cholan-24-oic Acid[tiab] OR 3 alpha,7 beta Dihydroxy 5 beta cholan 24 oic Acid[tiab] OR Ursodiol[tiab] OR Deoxyursocholic Acid[tiab] OR Acid, Deoxyursocholic[tiab] OR Ursolvan[tiab] OR Delursan[tiab] OR Destolit[tiab] OR Sodium Ursodeoxycholate[tiab] OR Ursodeoxycholate, Sodium[tiab] OR Urdox[tiab] OR Urso[tiab] OR Urso Heumann[tiab] OR Ursobilane[tiab] OR Ursochol[tiab] OR Ursofalk[tiab] OR Ursogal[tiab] OR Ursolite[tiab] OR Cholit-Ursan[tiab] OR Cholofalk[tiab] OR UDCA[tiab] OR ursodiol[tiab] OR UDCS[tiab]	1.933.123
Filter		
#7	#5 AND #6	159
#8	Abstract available, Deutsch und Englisch	142
#9	Publikationszeitraum 2022 - date of search	**9**

Recherche Cochrane (21.05.2024)

#1	MeSH descriptor: [Cholangitis, Sclerosing] explode all trees	144

#2	(Cholangitis, Sclerosing OR Cholangitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangitides OR Sclerosing Cholangitis OR Cholangiitis, Sclerosing OR Cholangiitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangiitides OR Sclerosing Cholangiitis OR Primary Sclerosing Cholangitis OR Cholangitides, Primary Sclerosing OR Primary Sclerosing Cholangitides OR Sclerosing Cholangitides, Primary OR Sclerosing Cholangitis, Primary OR Cholangitis, Primary Sclerosing OR PSC):ti,ab,kw	817
#3	#1 OR #2	817
#4	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	393
#5	(Liver Cirrhosis, Biliary OR Biliary liver cirrhosis OR Liver Cirrhoses, Biliary OR Biliary Cirrhosis OR Cirrhosis, Biliary OR Biliary Cirrhosis, Primary 1 OR Liver Cirrhosis, Obstructive OR Obstructive Liver Cirrhosis OR Primary Biliary Cholangitis OR Biliary Cholangitides, Primary OR Biliary Cholangitis, Primary OR Cholangitides, Primary Biliary OR Cholangitis, Primary Biliary OR Primary Biliary Cholangitides OR Biliary Cirrhosis, Primary OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive OR Primary Biliary Cirrhosis OR PBC):ti,ab,kw	1.891
#6	#4 OR #5	1.891
#7	#3 OR #6	2.551
#8	MeSH descriptor: [Pregnancy] explode all trees	34.005
#9	(Pregnan* OR Gestation* OR fertility OR obstetric* OR reproduction OR maternit* OR maternal OR childbear* OR child-bear* OR gravidit* OR parturient* OR antenatal* OR ante-natal* OR antepartum OR ante-partum OR prenatal* OR pre-natal* OR intrapartum OR intra-partum OR perinatal* OR peri-natal*):ti,ab,kw	123.743
#10	#8 OR #9	123.943
#11	#7 AND #10	97
#12	MeSH descriptor: [Ursodeoxycholic Acid] explode all trees	685
#13	(Ursodeoxycholic Acid OR Acid, Ursodeoxycholic OR Ursacholic Acid OR Acid, Ursacholic OR Ursodiol OR Deoxyursocholic Acid OR Acid, Deoxyursocholic OR Ursolvan OR Delursan OR Destolit OR Sodium Ursodeoxycholate OR Ursodeoxycholate, Sodium OR Urdox OR Urso OR Urso Heumann OR Ursobilane OR Ursochol OR Ursofalk OR Ursogal OR Ursolite OR Cholit-Ursan OR Cholofalk OR UDCA OR ursodiol OR UDCS):ti,ab,kw	1.783
#14	#12 OR #13	1.783
#15	#11 AND #14	25
#16	#15 with Publication Year from 2022 to present, in Trials	**2**

AILE 1. Update – PICO 5.3



PICO 6.1

Recherche Pubmed (22.05.2024)

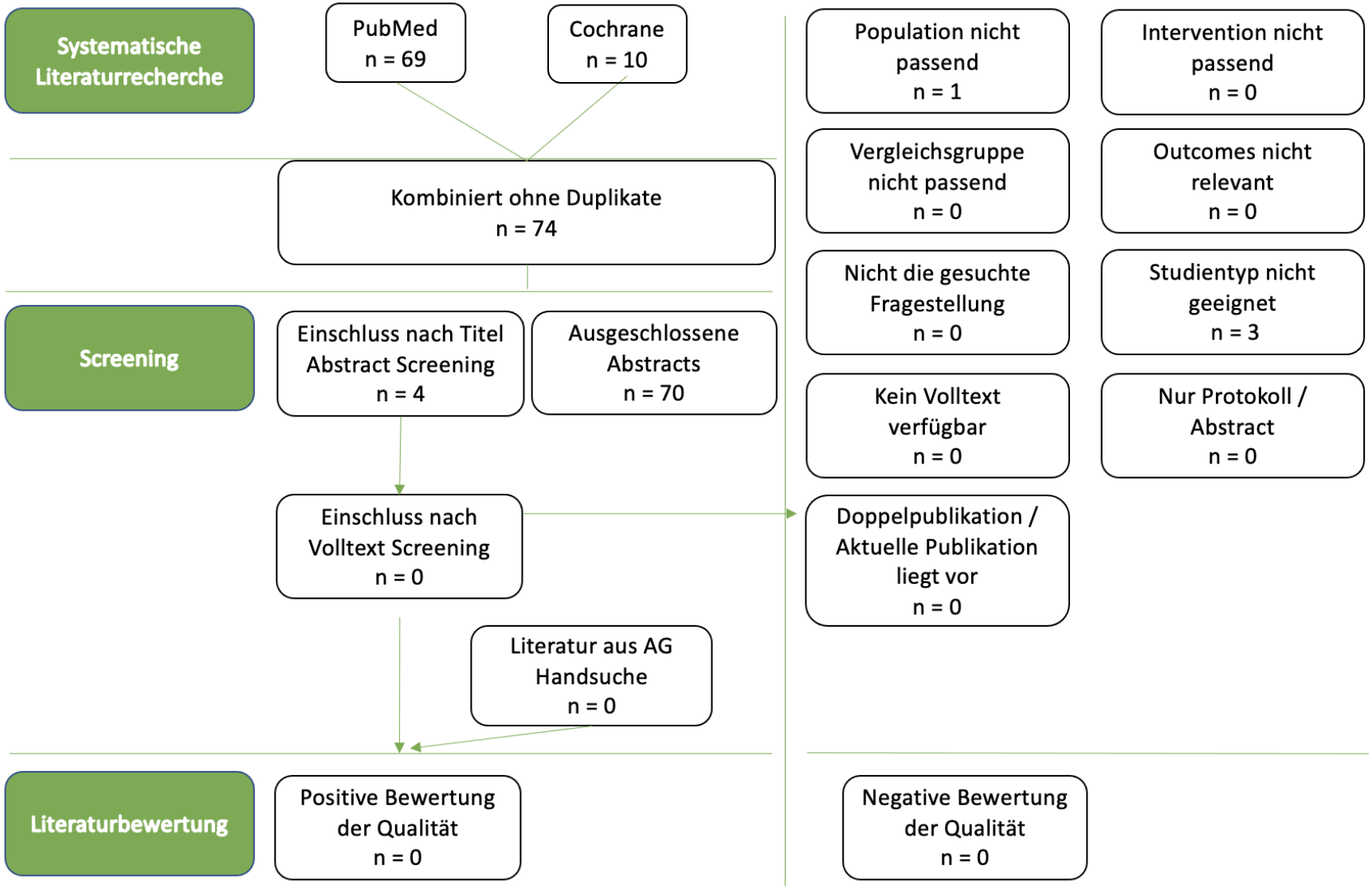
Population		
#1	**Liver Cirrhosis, Biliary[Mesh]** OR Liver Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary liver cirrhosis[tiab] OR Liver Cirrhoses, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary 1[tiab] OR Liver Cirrhosis, Obstructive[tiab] OR Obstructive Liver Cirrhosis[tiab] OR **Primary Biliary Cholangitis[tiab]** OR Biliary Cholangitides, Primary[tiab] OR Biliary Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitides, Primary Biliary[tiab] OR Cholangitis, Primary Biliary[tiab] OR Primary Biliary Cholangitides[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive[tiab] OR Primary Biliary Cirrhosis[tiab] OR PBC[tiab]	20.922
Intervention		
#2	**Liver Transplantation[Mesh]** OR Liver Transplantation[tiab] OR Grafting, Liver[tiab] OR Liver Grafting[tiab] OR Transplantation, Liver[tiab] OR Liver Transplantations[tiab] OR Liver Transplant[tiab] OR Liver Transplants[tiab] OR Transplant, Liver[tiab] OR Hepatic Transplantation[tiab] OR Hepatic Transplantations[tiab] OR Transplantation, Hepatic[tiab] OR ((**Liver[Mesh]** OR liver*[tiab] OR hepat*[tiab]) AND (**"Transplants"[Mesh]** OR Transplant*[tiab] OR graft*[tiab]))	127.601
#3	**"Ursodeoxycholic Acid"[Mesh]** OR Ursodeoxycholic Acid[tiab] OR Acid, Ursodeoxycholic[tiab] OR Ursacholic Acid[tiab] OR Acid, Ursacholic[tiab] OR Ursodiol[tiab] OR Deoxyursocholic Acid[tiab] OR Acid, Deoxyursocholic[tiab] OR Ursolvan[tiab] OR Delursan[tiab] OR Destolit[tiab] OR Sodium Ursodeoxycholate[tiab] OR Ursodeoxycholate, Sodium[tiab] OR Urdox[tiab] OR Urso[tiab] OR Urso Heumann[tiab] OR Ursobilane[tiab] OR Ursochol[tiab] OR Ursofalk[tiab] OR Ursogal[tiab] OR Ursolite[tiab] OR Cholit-Ursan[tiab] OR Cholofalk[tiab] OR UDCA[tiab]	1.933.241
#4	#1 AND #2 AND #3	703
Filter		
#5	Abstract available, Deutsch und Englisch	621
#6	Publikationszeitraum 2022 - date of search	**69**

Recherche Cochrane (22.05.2024)

#1	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	393
#2	(Liver Cirrhosis, Biliary OR Liver Cirrhosis, Biliary OR Biliary liver cirrhosis OR Liver Cirrhoses, Biliary OR Biliary Cirrhosis OR Cirrhosis, Biliary OR Biliary Cirrhosis, Primary 1 OR Liver Cirrhosis, Obstructive OR Obstructive Liver Cirrhosis OR Primary Biliary Cholangitis OR Biliary Cholangitides, Primary OR Biliary Cholangitis, Primary OR Cholangitides, Primary Biliary OR Cholangitis, Primary Biliary OR Primary Biliary Cholangitides OR Biliary Cirrhosis, Primary OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive OR Primary Biliary Cirrhosis OR PBC):ti,ab,kw	1.891
#3	#1 OR #2	1.891
#4	MeSH descriptor: [Liver Transplantation] explode all trees	1.688

#5	(Liver Transplantation OR Grafting, Liver OR Liver Grafting OR Transplantation, Liver OR Liver Transplantations OR Liver Transplant OR Liver Transplants OR Transplant, Liver OR Hepatic Transplantation OR Hepatic Transplantations OR Transplantation, Hepatic):ti,ab,kw	7.597
#6	MeSH descriptor: [Liver] explode all trees	4.640
#7	(liver* OR hepat*):ti,ab,kw	93.555
#8	#6 OR #7	93.613
#9	MeSH descriptor: [Transplantation] explode all trees	16.816
#10	(Transplant* OR graft*):ti,ab,kw	67.885
#11	#9 OR #10	68.541
#12	#8 AND #11	8.466
#13	#4 OR #5 OR #12	8.466
#14	MeSH descriptor: [Ursodeoxycholic Acid] explode all trees	685
#15	(Ursodeoxycholic Acid OR Acid, Ursodeoxycholic OR Ursacholic Acid OR Acid, Ursacholic OR Ursodiol OR Deoxyursocholic Acid OR Acid, Deoxyursocholic OR Ursolvan OR Delursan OR Destolit OR Sodium Ursodeoxycholate OR Ursodeoxycholate, Sodium OR Urdox OR Urso OR Urso Heumann OR Ursobilane OR Ursochol OR Ursofalk OR Ursogal OR Ursolite OR Cholit-Ursan OR Cholofalk OR UDCA):ti,ab,kw	1.782
#16	#14 OR #15	1.782
#17	#3 AND #13 AND #16	123
#18	#17 with Publication Year from 2022 to present, in Trials	**10**

AILE 1. Update – PICO 6.1



PICO 6.2

Recherche Pubmed (22.05.2024)

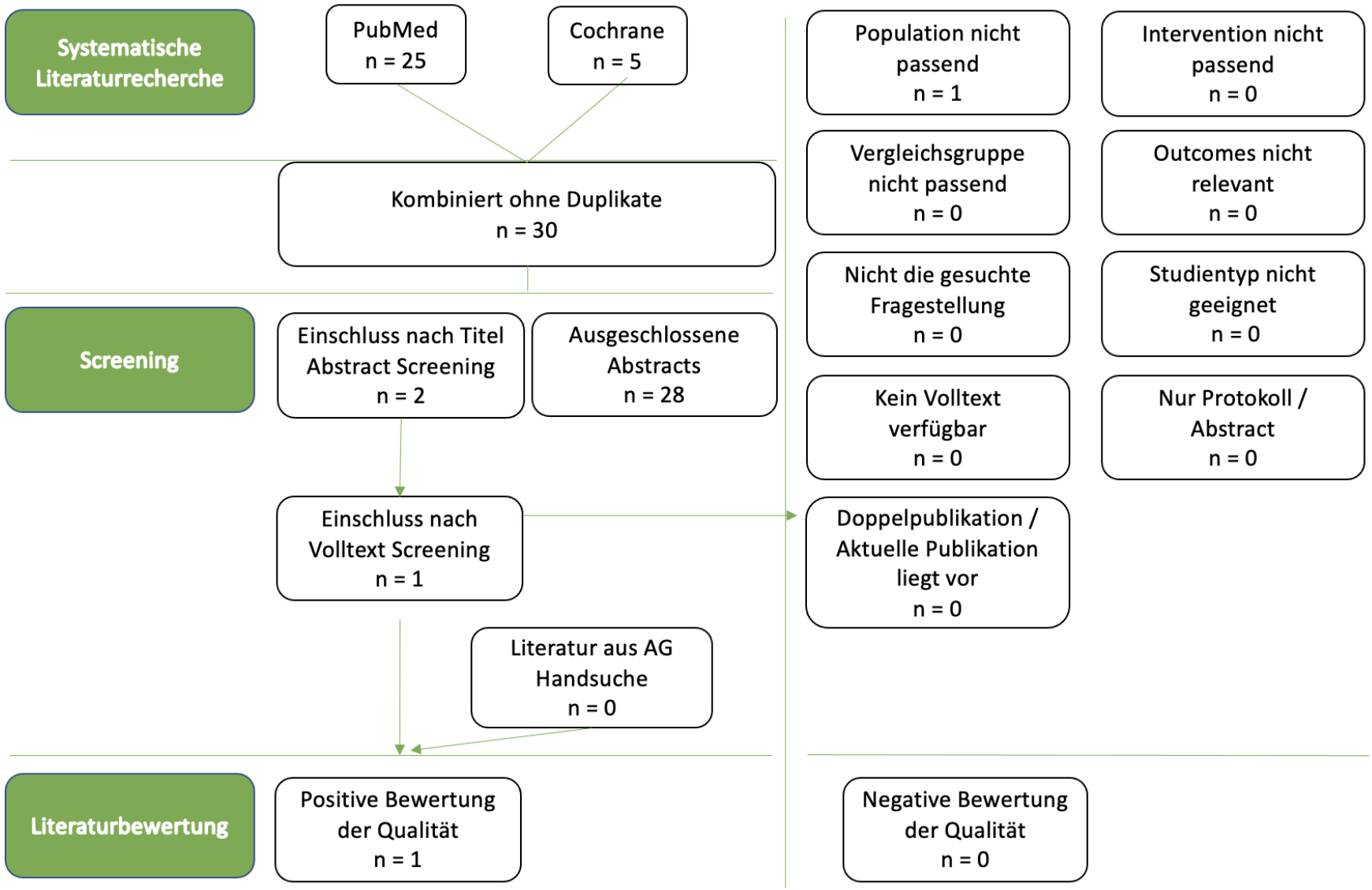
Population		
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab]	13.159
Intervention		
#2	**Liver Transplantation[Mesh]** OR Liver Transplantation[tiab] OR Grafting, Liver[tiab] OR Liver Grafting[tiab] OR Transplantation, Liver[tiab] OR Liver Transplantations[tiab] OR Liver Transplant[tiab] OR Liver Transplants[tiab] OR Transplant, Liver[tiab] OR Hepatic Transplantation[tiab] OR Hepatic Transplantations[tiab] OR Transplantation, Hepatic[tiab] OR (**(liver[Mesh]** OR liver*[tiab] OR hepat*[tiab]) AND (**"Transplants"[Mesh]** OR Transplant*[tiab] OR graft*[tiab]))	127.601
#3	**Prednisone[Mesh]** OR prednison*[tiab] OR **Prednisolone[Mesh]** OR prednisolon*[tiab]	123.298
#4	**Azathioprine[Mesh]** OR Azathioprin*[tiab]	25.284
#5	**Mycophenolic Acid[Mesh]** OR Mycophenolic Acid[tiab] OR Mycophenolate Mofetil[tiab] OR Mofetil, Mycophenolate[tiab] OR Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester[tiab] OR Cellcept[tiab] OR Mycophenolate Sodium[tiab] OR Sodium Mycophenolate[tiab] OR Mycophenolate, Sodium[tiab] OR Myfortic[tiab] OR Mycophenolate Mofetil Hydrochloride[tiab] OR Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate[tiab] OR RS 61443[tiab] OR RS-61443[tiab] OR RS61443[tiab]	16.315
#6	#3 OR #4 OR #5	149.625
#7	#1 AND #2 AND #6	381
Filter		
#8	Abstract available, Deutsch und Englisch	344
#9	Publikationszeitraum 2022 - date of search	**25**

Recherche Cochrane (22.05.2024)

#1	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	47
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis, Chronic] explode all trees	4.503
#3	(Hepatitis, Autoimmune OR Autoimmune Hepatitides OR Hepatitides, Autoimmune OR Autoimmune Chronic Hepatitis OR Autoimmune Chronic Hepatitides OR Chronic Hepatitides, Autoimmune OR Chronic Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitides, Autoimmune Chronic OR Hepatitis, Autoimmune Chronic OR Autoimmune Hepatitis OR AIH OR Hepatitis, Chronic OR Chronic Hepatitis OR Cryptogenic Chronic Hepatitis OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic OR Hepatitis, Chronic Active OR Chronic Active Hepatitis OR Hepatitis, Chronic Persistent OR Chronic Persistent Hepatitides OR Chronic Persistent Hepatitis):ti,ab,kw	13.219
#4	#1 OR #2 OR #3	13.219
#5	MeSH descriptor: [Liver Transplantation] explode all trees	1.688

#6	(Liver Transplantation OR Grafting, Liver OR Liver Grafting OR Transplantation, Liver OR Liver Transplantations OR Liver Transplant OR Liver Transplants OR Transplant, Liver OR Hepatic Transplantation OR Hepatic Transplantations OR Transplantation, Hepatic):ti,ab,kw	7.597
#7	MeSH descriptor: [Liver] explode all trees	4.640
#8	(liver* OR hepat*):ti,ab,kw	93.555
#9	#7 OR #8	93.613
#10	MeSH descriptor: [Transplantation] explode all trees	16.816
#11	(Transplant* OR graft*):ti,ab,kw	67.885
#12	#10 OR #11	68.541
#13	#9 AND #12	8.466
#14	#5 OR #6 OR #13	8.466
#15	MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees	4.879
#16	MeSH descriptor: [Prednisolone] explode all trees	6.026
#17	(prednison* OR prednisolon*):ti,ab,kw	18.463
#18	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1.453
#19	(azathioprin*):ti,ab,kw	3.579
#20	Mycophenolic Acid	2.387
#21	(Mycophenolic Acid OR Mycophenolate Mofetil OR Mofetil, Mycophenolate OR Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester OR Cellcept OR Mycophenolate Sodium OR Sodium Mycophenolate OR Mycophenolate, Sodium OR Myfortic OR Mycophenolate Mofetil Hydrochloride OR Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate OR RS 61443 OR RS-61443 OR RS61443):ti,ab,kw	4.517
#22	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	25.439
#23	#4 AND #14 AND #22	74
#24	#23 with Publication Year from 2022 to present, in Trials	**5**

AILE 1. Update – PICO 6.2



3. GRADE Summary of Findings Tabellen

U2024_PICO 1.1 AILE

Population: PBC patient
Intervention: Detection of ANA with few nuclear dots pattern (confirmed by sp100 ELISA)
Comparison: Detection of AMA
Outcome: Sensitivity and Specificity for the diagnosis of PBC

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis. The systematic search and screening revealed five relevant studies for this PICO question. Two systematic review and meta-analysis of Hu S.L. et al 2014 and Zhang Q. et al 2019, as well as three prospective diagnostic studies of Bauer A. et al 2013, Bauer A. et al 2021 and McLean F. et al 2013. The study details are shown in the corresponding evidence tables.

An update of the systematic literature search was carried out in May 2024. Thereby, the studies by Jasowski T.D. et al. 2023, Wang Z. et al. 2024, Xu Q. et al. 2023 were identified. Xu et al. 2023 (META) showed considerable overlap with the SR/METAs by Hu et al. 2014 and Zhang et al. 2019, without adding new aspects. Therefore, we abstained from including this study into our analysis.
As requested in the PICO question, the META by Wang et al. 2024 and the observational study by Jasowski et al. 2024 examine ANA/sp100 and the results in principle confirm the previous results of the evaluations below. However, as no reference standard was used in these studies to evaluate the results of the test methods used, we have not included these new studies in the analysis below, as we see methodological shortcomings due to the lack of a reference standard that reduce the methodological quality of these studies and a comparison with the studies already evaluated is not possible from a methodological point of view.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):
Endpoint Diagnostic accuracy (SR/META)

- HU et al. 2014 analyzed the diagnostic accuracy of **SP100 in PBC patients**. They included 21 diagnostic studies evaluating a total of 2,140 cases and 6,976 controls. 47.6% (10 of 21) using immunoblotting and 52.4% (11 of 21) with the ELISA method. Because all of the included studies were diagnostic accuracy studies, the certainty of evidence was graded as High by default (see table 1).
- The nature of the reference standard of the included studies was not specified in the review.
- The pooled analysis for SP100 in diagnosis of PBC showed a high specificity (97.7%) but a low sensitivity (23.1%).
- Separate analysis according to the detection method (ELISA or IB) revealed no significant differences in sensitivity (23.8% vs 21.9%) or specificity rates (96.8% vs 97.7%).
- Four of the included studies analyzed AMA detection in addition to SP100 and found, that in the combined analysis of AMA-sensitivity (65%-92.4%) with SP100 -sensitivity (13.5%-35.3%) values AMA+SP100 are increased (78.5%-94.12%) compared to one biomarker alone.
- The risk of bias analysis of the included studies revealed high quality studies (QUADAS) with over seven satisfactory items out of 14. The domains for acceptable delay between tests, index test results blinded, and reference standard blinded to index test of all studies were “unclear” as stated from the review authors. Because no study was ranked as low quality, we didn’t downgrade due to risk of bias.

- There is significant heterogeneity in the pooled analysis (I2>50%). Due to subgroup analyses the authors stated, that different geographical areas and selection of cases according to genetic and environmental factors might be the source of the heterogeneity. Therefore, no downgrades were performed for inconsistency.
- Because of wide confidence intervals for sensitivity in the included studies we downgraded the quality by one level due to serious imprecision.
- No downgrade was performed due to indirectness.
- Consequently, we rated the quality for the Outcome 'Diagnostic accuracy' in the meta-analysis of Hu et al 2014 as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

- Zhang et al. 2019 analyzed the **diagnostic accuracy of ANA tests – subgroup SP100 - in AMA negative PBC patients**. They included 8 diagnostic studies evaluating a total of 333 cases and 1.650 controls. Because all of the included studies were diagnostic accuracy studies, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 2).
- It was not specified, if ANA's were detected by ELISA or immunoblotting.
- The nature of the reference standard of the included studies was not specified in the review.
- The pooled analysis for SP100 in diagnosis of PBC in AMA negative patients showed a high specificity (97%) but a low sensitivity (25%).
- The overall diagnostic accuracy for ANA in AMA-negative patients revealed a sensitivity of 27% and specificity of 98%.
- Subgroup-analysis in AMA-positive PBC patients revealed a sensitivity of 24% (19-29%) for sp100 antibodies.
- The Risk of bias analysis of the included studies revealed moderate quality in all studies (QUADAS). The majority of the studies provided no or unclear information regarding reference standard and appropriate interval between the index test and reference standard. No high risk existed in these studies. Therefore, no downgrades were performed due to risk of bias.
- There is significant heterogeneity in the pooled analysis (I2>80% for sp100). Subgroup analyses revealed that different geographical areas and selection of cases according to genetic and environmental factors might be the source of the heterogeneity. Due to the population (AMA-negative PBC patients) the number of the recruited patients in the original studies were not big and might have introduced more heterogeneity. Therefore, no downgrades were performed for inconsistency.
- Because of wide confidence intervals for sensitivity in the included studies we downgraded the quality by one level due to serious imprecision.
- No downgrade was performed due to indirectness.
- Consequently, we rated the quality for the Outcome 'Diagnostic accuracy' in the systematic review of Zhang et al 2019 as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Both reviews found consistent results – high specificity and low sensitivity in detecting PBC by anti-sp100 antibodies. Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'diagnostic accuracy sp100' (SR/META) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 1: Summary of Findings Table PICO 1.1: Diagnostic accuracy SP100

Quality assessment[#]											
No. of studies (patients)	**Study design[#]**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Sensitivity (95% CI)**	**Specificity (95% CI)**	**DOR**	**Quality**	**Importance**
Pooled analysis of SP100 in PBC patients (ELISA and IIF)											
21 studies (2,140)	Diagn.	Not serious	Not Serious	Not serious	[1]Serious	None	0.231 (0.213–0.249)	0.977 (0.973–0.981)	9.133 (4.739–17.600).	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL
Pooled analysis of SP100 in PBC patients (ELISA)											
11 studies	Diagn.	Not serious	Not Serious	Not serious	[1]Serious	None	0.238 (0.215–0.261)	0.974 (0.968–0.978)	8.049 (3.645–17.777).	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL
Pooled analysis of SP100 in PBC patients (IB)											
10 studies	Diagn.	Not serious	Not Serious	Not serious	[1]Serious	None	0.219 (0.190–0.249)	0.982 (0.977–0.987)	11.259 (3.290–38.527).	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL

References: Hu, S. L. et al. Meta-analysis assessment of GP210 and SP100 for the diagnosis of primary biliary cirrhosis. PLoS One. 9. e101916.

Footnotes:

[#] Because all the included studies were diagnostic accuracy studies, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] Wide confidence intervals for sensitivity, therefore we downgraded one level.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

Table 2: Summary of Findings Table PICO 1.1: Diagnostic accuracy SP100

Quality assessment[#]											
No. of studies (patients)	**Study design[#]**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Sensitivity (95% CI)**	**Specificity (95% CI)**	**AUROC**	**Quality**	**Importance**
Pooled analysis of SP100 in AMA negative PBC patients											
8 studies (333)	Diagn.	Not serious	Not Serious	Not serious	[1]Serious	None	25% (95% CI: 13%, 43%)	97% (95% CI: 93%, 98%)	0.84 (95% CI: 0.81, 0.87)	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL

References: Zhang, Q. et al. Meta-Analysis of Antinuclear Antibodies in the Diagnosis of Antimitochondrial Antibody-Negative Primary Biliary Cholangitis. Gastroenterol Res Pract. 2019. 8959103. 2019.

Footnotes:

[#] Because all the included studies were diagnostic accuracy studies, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] Wide confidence intervals for sensitivity, therefore we downgraded one level.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

Endpoint: Diagnostic accuracy (individual studies)

- The literature search and screening revealed three diagnostic studies analyzing the outcome ‘diagnostic accuracy of sp100’. All studies determined the diagnostic accuracy of anti-sp100 antibodies in PBC as postulated by the PICO-question. In addition, all studies conducted other comparisons to further increase the diagnostic accuracy in PBC patients. The results of this other approaches are not focus of this evaluation - as they are no element of the PICO question - but are briefly mentioned below in table 3 for reason of completeness (more details can be found in the respective evidence tables).
- The study of Bauer et al 2013 compared the diagnostic accuracy of anti-sp100 antibodies in detecting PBC by ELISA or immunofluorescence. PBC positive patients were identified by biopsy/histology. The control group consist of PSC-, AIH- and non-autoimmune liver disease patients as well as healthy controls.
- The study of Bauer et al 2021 compared the diagnostic accuracy of anti-sp100 antibodies in detecting PBC by ELISA with the diagnostic accuracy of anti-sp140- resp. anti-PML-antibodies in PBC patients by ELISA. PBC positive patients were identified by biopsy/histology. The control group consist of PSC-, AIH- and RA patients as well as healthy controls. Of the PBC patients n=17 were classified as AMA-negative.
- The main aim of the study of McLean et al 2013 was to specify the ANA- profile in an unselected patient population. As a sub-analysis/reference analysis the diagnostic accuracy of sp100-antibody was determined in PBC patients.
- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 3 in a narrative approach.
- Because most of the included studies were diagnostic accuracy studies, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 3).
- In conclusion, the studies of Bauer et al. 2013 and Bauer et al. 2021 showed a high specificity (98.9% resp. 95%) but a low sensitivity (44.4% resp. 40%) in detecting PBC patients via sp100-ELISA. The results from McLean et al 2013 were slightly lower. This is probably due to the small study size of McLean et al 2013 (n=5 PBC patients) and should therefore be interpreted with care.
- The comparison of Bauer et al. 2013 found a slightly increased sensitivity and specificity by using ELISA detection method compared to IIF detection method (44.4 vs 34.3 and 98.9 vs. 97.8).
- There were very few or no information regarding reference test (timing, time interval between reference text and index test, blinded analysis), therefore, the risk of bias analysis regarding reference standard and Flow and timing was rated as unclear. As no high risk of bias could be identified, no downgrades were performed.
- Because of wide confidence intervals for sensitivity in the included studies we downgraded the quality by one level due to serious imprecision.
- No downgrades were performed due to heterogeneity, or indirectness.
- Consequently, we rated the quality of the individual studies for the outcome diagnostic accuracy as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

The results of the individual studies agree with the SR/META.
Including more studies and more patients we see the focus of the evidence with the systematic review/meta-analysis. Therefore, following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘diagnostic accuracy’ (SR and individual studies) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 3: Narrative Summary of Findings PICO 1.1 Diagnostic accuracy (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**			
Bauer et al. 2013	Not Serious	Patients with PBC from Warsaw (Poland) (Ref. histology)	Anti-Sp100 by ELISA	(Anti-Sp100 (IIF))	Diagnostic accuracy	Not Serious	Total PBC: n= 108, ELISA n=48 (44%) IIF: n=37 (34%) PSC n=30, ELISA n=1 IIF n=2 All other controls were negative for sp100 detection.	**Sensitivity** ELISA: 44.4 [34.8–54.3], IIF: 34.3 [25.4–44.0]. **Specificity** ELISA: 98.9 [94.1–100], IIF: 97.8 [92.4–99.7].
Bauer et al. 2021	Not Serious	Patients with PBC from Warsaw (Poland) (Ref. histology)	Anti-Sp100 by ELISA	(Anti-Sp140, Anti-PML (both ELISA))	Diagnostic accuracy	Not Serious	Total PBC: n= 93 (n=17 AMA negative), Anti-sp100 n=37 (40%) PSC-patients: Anti-sp100 n=3 (12%) RA-patients: Anti-sp100 n=1 (5%)	**Anti-Sp100 Sensitivity** ELISA: 40 [24–45], **Specificity** ELISA: 95 [88-99].
McLean et al. 2013	Not Serious	Patients with PBC from London (Great Britain) (Ref. unclear)	Anti-Sp100 by ELISA	(M2, Anti-gp210, AMA-like pattern (all ELISA))	Diagnostic accuracy	Not Serious	[1]Total PBC: n= 5	**Anti-Sp100 Sensitivity** ELISA: 16.6, **Specificity** ELISA: 72.5.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Diagnostic accuracy	Not Serious	Not serious				Not Serious	[2]Serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊖	MODERATE*						

***Since the majority of the included studies were diagnostic accuracy studies the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
[1] Few patient numbers.
[2] Wide confidence intervals for sensitivity, therefore we downgraded one level.

U2024_PICO 1.2 AILE

Population: PBC patient
Intervention: Detection of ANA with few nuclear rim pattern (confirmed by gp210 ELISA)
Comparison: Detection of AMA
Outcome: Sensitivity and Specificity for the diagnosis of PBC

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis. The systematic search and screening revealed two relevant studies for this PICO question. Two systematic review and meta-analysis of Hu S.L. et al 2014 and Zhang Q. et al 2019. The study details are shown in the corresponding evidence tables.

An update of the systematic literature search was carried out in May 2024. Thereby, the studies by Gaiani F. et al., 2022, Jasowski T.D. et al. 2023 and Wang Z. et al. 2024 were identified.
As requested in the PICO question, the META by Wang et al. 2024 and the observational studies by Gaiani et al. 2022 and Jasowski et al. 2024 examine ANA/gp210 and the results in principle confirm the previous results of the evaluations below. However, as no reference standard was used in these studies to evaluate the results of the test methods used, we have not included these new studies in the analysis below, as we see methodological shortcomings due to the lack of a reference standard that reduce the methodological quality of these studies and a comparison with the studies already evaluated is not possible from a methodological point of view.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):
Endpoint Diagnostic accuracy (SR/META)

- HU et al. 2014 analyzed the diagnostic accuracy of **GP210 in PBC patients**. They included 25 diagnostic studies evaluating a total of 2,806 cases and 7,494 controls. 56 % (14 of 25) using immunoblotting and 48% (12 of 25) with the ELISA method. Because all the included studies were diagnostic accuracy studies, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 1).
- The nature of the reference standard of the included studies was not specified in the review.
- The pooled analysis for GP210 in diagnosis of PBC showed a high specificity (98.5%) but a low sensitivity (27.2%).
- Separate analysis according to the detection method (ELISA or IB) revealed no significant differences in sensitivity (27.3% vs 27.1%) or specificity rates (99.0% vs 97.9%).
- Four of the included studies analyzed AMA detection in addition to GP210 and found, that in the combined analysis of AMA-sensitivity (65%-92.4%) with GP210 -sensitivity (14.95%-55.88%) values AMA+GP210 are increased (77.57%-94.12%) compared to one biomarker alone.

- The risk of bias analysis of the included studies revealed high quality studies (QUADAS) with over seven satisfactory items out of 14. The domains for acceptable delay between tests, index test results blinded, and reference standard blinded to index test of all studies were “unclear” as stated from the review authors. Because no study was ranked as low quality, we didn’t downgrade due to risk of bias.
- There is significant heterogeneity in the pooled analysis (I2>50%). Due to subgroup analyses the authors stated, that different geographical areas and selection of cases according to genetic and environmental factors might be the source of the heterogeneity. Therefore, no downgrades were performed for inconsistency.
- Because of wide confidence intervals for sensitivity in the included studies we downgraded the quality by one level due to serious imprecision.
- No downgrade was performed due to indirectness.
- Consequently, we rated the quality for the Outcome ‘Diagnostic accuracy’ in the meta-analysis of Hu et al 2014 as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

- Zhang et al. 2019 analyzed the **diagnostic accuracy of ANA tests – subgroup GP210- in AMA negative PBC patients**. They included 7 diagnostic studies evaluating a total of 234 cases and 1.650 controls. Because all of the included studies were diagnostic accuracy studies, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 2).
- It was not specified, if ANA’s were detected by ELISA or immunoblotting.
- The nature of the reference standard of the included studies was not specified in the review.
- The pooled analysis for GP210 in diagnosis of PBC in AMA negative patients showed a high specificity (99%) but a low sensitivity (23%).
- The overall diagnostic accuracy for ANA in AMA-negative patients revealed a sensitivity of 27% and specificity of 98%.
- Subgroup-analysis in AMA-positive PBC patients revealed a sensitivity of 27% (21-36%) for gp210 antibodies.
- The Risk of bias analysis of the included studies revealed moderate quality in all studies (QUADAS). Most of the studies provided no or unclear information regarding reference standard and appropriate interval between the index test and reference standard. No high risk existed in these studies. Therefore, no downgrades were performed due to risk of bias.
- There is significant heterogeneity in the pooled analysis (I2>80% for gp210). Subgroup analyses revealed that different geographical areas and selection of cases according to genetic and environmental factors might be the source of the heterogeneity. Due to the population (AMA-negative PBC patients) the number of the recruited patients in the original studies were not big and might have introduced more heterogeneity. Therefore, no downgrades were performed for inconsistency.
- Because of wide confidence intervals for sensitivity in the included studies we downgraded the quality by one level due to serious imprecision.
- No downgrade was performed due to indirectness.
- Consequently, we rated the quality for the Outcome ‘Diagnostic accuracy’ in the systematic review of Zhang et al 2019 as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Both reviews found consistent results – high specificity and low sensitivity in detecting PBC by anti-gp210 antibodies. Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘diagnostic accuracy gp210’ (SR/META) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 1: Summary of Findings Table PICO 1.1: Diagnostic accuracy GP210

Quality assessment[#]											
No. of studies (patients)	**Study design[#]**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Sensitivity (95% CI)**	**Specificity (95% CI)**	**DOR**	**Quality**	**Importance**
Pooled analysis of GP210 in PBC patients (ELISA and IIF)											
25 studies (2,806)	Diagn.	Not serious	Not Serious	Not serious	[1]Serious	None	0.272 (0.257–0.288)	0.985 (0.982–0.988)	24.854 (11.957–51.660).	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL
Pooled analysis of GP210 in PBC patients (ELISA)											
11 studies	Diagn.	Not serious	Not Serious	Not serious	[1]Serious	None	0.273 (0.252–0.295)	0.990 (0.987–0.993)	30.862 (16.223–58.709).	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL
Pooled analysis of GP210 in PBC patients (IB)											
14 studies	Diagn.	Not serious	Not Serious	Not serious	[1]Serious	None	0.271 (0.248–0.296)	0.979 (0.974–0.984)	22.002 (7.000–69.152).	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL

References: Hu, S. L. et al. Meta-analysis assessment of GP210 and SP100 for the diagnosis of primary biliary cirrhosis. PLoS One. 9. e101916.

Footnotes:

[#] Because all the included studies were diagnostic accuracy studies, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] Wide confidence intervals for sensitivity, therefore we downgraded one level.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

Table 2: Summary of Findings Table PICO 1.1: Diagnostic accuracy GP210

Quality assessment[#]											
No. of studies (patients)	**Study design[#]**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Sensitivity (95% CI)**	**Specificity (95% CI)**	**AUROC**	**Quality**	**Importance**
Pooled analysis of GP210 in AMA negative PBC patients											
7 studies (234)	Diagn.	Not serious	Not Serious	Not serious	[1]Serious	None	23% (13%, 37%)	99% (97%, 100%)	0.81 (95% CI: 0.77, 0.84)	MODERATE ⨁⨁⨁⨀	CRITICAL

References: Zhang, Q. et al. Meta-Analysis of Antinuclear Antibodies in the Diagnosis of Antimitochondrial Antibody-Negative Primary Biliary Cholangitis. Gastroenterol Res Pract. 2019. 8959103. 2019.
Footnotes:
[#] Because all the included studies were diagnostic accuracy studies, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
[1] Wide confidence intervals for sensitivity, therefore we downgraded one level.
Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

U2024_PICO 1.3 AILE

Population: AIH patient
Intervention: Detection of anti-SMA by immunofluorescence
Comparison: Detection of F-Actin by ELISA
Outcome: Sensitivity and Specificity for the diagnosis of AIH

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis. The systematic search and screening revealed two relevant studies for this PICO question. One systematic review and meta-analysis of Zhang W.C. et al 2014, as well as one prospective diagnostic study of Villalta D. et al 2016. The study details are shown in the corresponding evidence tables. The META of Zhang et al 2014 included pediatric and adult AIH patients in the same analyses. The study of Villalta et al 2016 provided separate autoantibody profiles for pediatric and children but analyzed the diagnostic accuracy in a combined analysis. An update of the systematic literature search was carried out in May 2024. Thereby no new literature was found for this PICO question.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint Diagnostic accuracy (SR/META)

- Zhang et al. 2014 analyzed the **diagnostic accuracy of ANA tests in AIH patients**. They included
  - 18 studies evaluation 968 patients investigating the diagnostic accuracy of ANA,
  - 22 studies evaluating a total of 1,193 cases on SMA and
  - 16 studies on 850 patients focused on the diagnostic accuracy of anti-SLA/LP.

  Because all the included studies were diagnostic accuracy studies, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 1).
- Most studies of ANA and SMA employed IIF.
- The nature of the reference standard of the included studies was not specified in the review.
- The pooled analysis for
  - ANA in diagnosis of AIH showed a specificity of 75.1% (73.7%-76.4%) and a sensitivity of 65.0% (61.9%-68.0%).
  - SMA in diagnosis of AIH showed a specificity of 92.6% (91.7%-93.4%) and a sensitivity of 59.3% (56.4%-62.1%).
  - Anti-SLA/LP in diagnosis of AIH showed a specificity of 98.9% (98.5%-99.3%) and a sensitivity of 19.4% (16.8%-22.2%).

- The Risk of bias analysis of the included studies revealed high quality in all studies (QUADAS). They satisfied at least eight out the 14 items. The median score for quality among the ANA, SMA and anti-SLA/LP studies was consistently 11. Item 10 and 11, index test results blinded, and reference standard blinded to index test, were ‘‘unclear’’ for all studies. About 50% of the articles didn’t use a well-defined reference standards. Despite the flaws regarding reference standard the authors rated the study quality as high. Therefore, no downgrades were performed due to risk of bias.
- There is significant heterogeneity in the analysis. The authors explored the source of heterogeneity and performed subgroup analysis for different races but were not able to determine the source of heterogeneity. In addition, the CIs for sensitivity do not overlap and the point estimates vary widely. Therefore, we downgraded due to serious inconsistency.
- No downgrades were performed due to indirectness or imprecision.
- Funnel plots showed a degree of asymmetry, which could be a sign for publication bias.
- Consequently, we rated the quality for the Outcome ‘Diagnostic accuracy for ANA, SMA and anti-SLA/LP’ in the systematic review of Zhang et al 2014 as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 1: Summary of Findings Table PICO 1.3: Diagnostic accuracy ANA, SMA and anti-SLA/LP

Quality assessment[#]											
No. of studies (patients)	**Study design[#]**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Sensitivity (95% CI)**	**Specificity (95% CI)**	**DOR (95% CI)**	**Quality**	**Importance**
Pooled analysis of ANA in AIH patients											
18 studies (968)	Diagn.	Not Serious	[1]Serious	Not serious	Not serious	Publication bias possible	65.0% (61.9%-68.0%).	75.1% (73.7%-76.4%)	7.380 (4.344, 12.593)	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL
Pooled analysis of SMA in AIH patients											
22 studies (1,193)	Diagn.	Not Serious	[1]Serious	Not serious	Not serious	Publication bias possible	59.3% (56.4%, 62.1%)	92.6% (91.7%, 93.4%)	31.553 (17.147, 58.060)	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL
Pooled analysis of anti-SLA/LP in AIH patients											
16 studies (850)	Diagn.	Not Serious	[1]Serious	Not serious	Not serious	Publication bias possible	19.4% (16.8%-22.2%)	98.9% (98.5%-99.3%)	16.867 (10.956, 25.967)	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL

References: Zhang, M.C. et al. Meta-Analysis: Diagnostic accuracy of antinuclear antibodies, smooth muscle antibodies and antibodies to a soluble liver antigen/liver pancreas in autoimmune hepatitis. PLoS One.9. e92267.2014

Footnotes:

[#] Because all the included studies were diagnostic accuracy studies, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] CIs not overlapping (sensitivity), and point estimates vary widely (sensitivity), source of heterogeneity could not be determined by subgroup analysis. Therefore, we downgraded due to inconsistency.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

Endpoint: Diagnostic accuracy (individual studies)

- The literature search and screening revealed one additional diagnostic study analyzing the outcome ‘diagnostic accuracy of autoantibodies’ in adult and pediatric AIH patients - the study of Villalta et al 2016. The authors provided information of the autoantibody profiles of adult and pediatric patients separately (see evidence table), but the diagnostic accuracy was specified in an overall approach.
- For their autoantibody profile the study of Villalta et al 2016 analyzed various index (antibody) test in AIH patients and a control group consisting of PSC-, PBC- patients, as well as patients affected by other nonautoimmune chronic liver diseases.
- The AIH patients were classified according to the IAIHG criteria.
- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 2 in a narrative approach.
- Because all the included studies were diagnostic accuracy studies, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 2).
- In conclusion, the study of Villalta et al. 2016 showed a low specificity for ANA (65%), but very high for the other markers: 95.5% for SMA; 97.3% for both anti-F-actin assays; 98.5% for anti-LKM1; 99.3% for anti-LC1; and 100% for anti-SLA/LP (For details see table 2).
- The overall agreement between SMA and anti-F-actin on both tested cell types was comparable high (91.9% on VSM47 cells and 92.3% on rat intestinal epithelial cells).
- There was very few information regarding reference test (timing, time interval between reference text and index test, blinded analysis), therefore, the risk of bias analysis regarding reference standard and Flow and timing was rated as unclear. As no high risk of bias could be identified, no downgrades were performed for risk of bias.
- No downgrades were performed due to imprecision, inconsistency, or indirectness.
- Consequently, we rated the quality of the individual studies for the outcome diagnostic accuracy as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

The result of the individual study agrees with the SR/META.
Including more studies and more patients we see the focus of the evidence with the systematic review/meta-analysis. Therefore, following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘diagnostic accuracy of autoantibodies’ (SR and individual studies) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 1.3 Diagnostic accuracy (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Villalta et al. 2016	Not Serious	Adult and pediatric patients with AIH from Italy	SMA (rat tissue IIF)	-	Diagnostic accuracy	Not Serious	Total AIH adult: n= 53, AIH pediatric n=63 Control n=131	**Specificity** IIF: 95.5%
Villalta et al. 2016	Not Serious	Adult and pediatric patients with AIH from Italy	F-actin (VSM47-IIF & rat epithelial cells IIF)	-	Diagnostic accuracy	Not Serious	Total AIH adult: n= 53, AIH pediatric n=63 Control n=131	**Specificity** IIF: 97.3%
Villalta et al. 2016	Not Serious	Adult and pediatric patients with AIH from Italy	ANA (rat tissue IIF)	-	Diagnostic accuracy	Not Serious	Total AIH adult: n= 53, AIH pediatric n=63 Control n=131	**Specificity** IIF: 65%
Villalta et al. 2016	Not Serious	Adult and pediatric patients with AIH from Italy	Anti-LKM1 (rat tissue IIF and multiplexed line-dot)	-	Diagnostic accuracy	Not Serious	Total AIH adult: n= 53, AIH pediatric n=63 Control n=131	**Specificity** IIF: 98.5%
Villalta et al. 2016	Not Serious	Adult and pediatric patients with AIH from Italy	Anti-LC1 (rat tissue IIF and multiplexed line-dot)	-	Diagnostic accuracy	Not Serious	Total AIH adult: n= 53, AIH pediatric n=63 Control n=131	**Specificity** IIF: 99.3%
Villalta et al. 2016	Not Serious	Adult and pediatric patients	Anti-SLA/LP (multiplexed line-dot)	-	Diagnostic accuracy	Not Serious	Total AIH adult: n= 53, AIH pediatric n=63	**Specificity** IIF: 100%

		with AIH from Italy					Control n=131	
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Diagnostic accuracy	Not Serious	Not serious				Not Serious	Not Serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH*						

***Since the majority of the included studies were diagnostic accuracy studies the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

U2024_PICO: 1.4 AILE

Population: AIH OR PBC OR PSC patient
Intervention: Transient elastography
Comparison: Liver biopsy
Outcome: Stage of liver fibrosis

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

An update of the systematic literature search was carried out in May 2024. Thereby, the systematic review (SR) and META of Chen H. et al. 2023 was identified. Chen et al. 2023 offers the most comprehensive evaluation on the topic of TE, as patients with AIH, PBC and PSC are evaluated separately for various non-invasive procedures. Effectively all studies are included that were also analyzed by the META of Wu et al. 2019 and additionally the separately identified individual studies identified in our earlier literature search are also included in Chen et al., 2023. Therefore, we have decided to replace the previous analysis by the results of Chen's META to provide cut-off values for the determination of fibrosis in patients with AIH, PBC and PSC. The former named studies can still be cited, as they are included in the META by Chen et al., 2023.

The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Stage of liver fibrosis (systematic review)

- Chen H. et al. 2023 performed a SR and META to assess the comparative diagnostic accuracy of non-invasive imaging techniques with serum biomarkers (APRI, ALT, AAR, FIB-4, RPR, M2BP, PC/SD ratio, TE, SWE, ARFI, MRS and MRE), for liver fibrosis stage assessment in patients with AIH, PBC or PSC (biopsy controlled). They included a total of 60 diagnostic accuracy studies. As shown in Table 1, Chen et al. 2023 performed a separate analysis according to the fibrosis grades “significant”, “advanced”, and “cirrhosis”. In addition, a further subdivision was made according to different selected threshold values for transient elastography (TE).

- Since all the studies are diagnostic accuracy studies, **the certainty of the evidence was graded as 'High' by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
- No downgrades were performed due to risk of bias, indirectness, heterogeneity or imprecision.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'Stage of liver fibrosis' of Chen H. et al. 2023 (systematic review) was rated as High (⊕⊕⊕⊕).

Table 1: Summary of Findings Table PICO 1.4

Quality assessment							No. of patients		Effect			Quality*	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Publication bias**	**Intervention**	**Control**	**Sensitivity**	**Specificity**	**Cut-off value**		
Significant fibrosis (SF, F ≥ 2)													
7 (AIH)	Diagnostic accuracy studies	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	423	n/a	0.83 (0.78-0.87)	0.73 (0.65-0.80)	5.80-7.00 kPa	HIGH ⊕⊕⊕⊕	CRITICAL
4 (PBC)	Diagnostic accuracy studies	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	402	n/a	0.81 (0.76-0.85)	0.95 (0.89-0.98)	5.90-8.80 kPa	HIGH ⊕⊕⊕⊕	CRITICAL
2 (PSC)	Diagnostic accuracy studies	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	121	n/a	0.76 (0.62-0.87)	0.88 (0.79-0.95)	8.80 kPa	HIGH ⊕⊕⊕⊕	CRITICAL
Advanced fibrosis (AF, F ≥ 3)													

3 (AIH) 4 (AIH)	Diagnostic accuracy studies	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	286 174	n/a	0.80 (0.72-0.87) 0.73 (0.60-0.83)	0.80 (0.73-0.86) 0.93 (0.86-0.97)	8.18-9.00 kPa 10.40 - 12.10 kPa	HIGH ⊕⊕⊕⊕	CRITICAL
3 (PBC)	Diagnostic accuracy studies	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	317	n/a	0.91 (0.84-0.95)	0.82 (0.77-0.87)	9.60-10.70 kPa	HIGH ⊕⊕⊕⊕	CRITICAL
3 (PSC)	Diagnostic accuracy studies	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	177	n/a	0.82 (0.70-0.91)	0.83 (0.75-0.89)	9.60 kPa	HIGH ⊕⊕⊕⊕	CRITICAL
Cirrhosis (F = 4)													
4 (AIH) 3 (AIH)	Diagnostic accuracy studies	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	213 147	n/a	0.89 (0.82-0.94) 0.88 (0.74-0.96)	0.88 (0.81-0.93) 0.97 (0.92-0.99)	11.00 - 12.67 kPa 16.00 - 19.00 kPa	HIGH ⊕⊕⊕⊕	CRITICAL
3 (PBC)	Diagnostic accuracy studies	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	256 227	n/a	0.84 (0.69-0.93) 0.90 (0.74-0.98)	0.94 (0.90-0.97) 0.93 (0.89-0.96)	11.40 - 14.40 kPa 15.60 - 25.10 kPa	HIGH ⊕⊕⊕⊕	CRITICAL

4 (PSC)	Diagnostic accuracy studies	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	207	n/a	0.82 (0.68-0.91)	0.89 (0.83-0.94)	13.70 - 14.40	HIGH ⊕⊕⊕⊕	CRITICAL

References:

Chen, H. et al. 2023. Diagnostic role of transient elastography in patients with autoimmune liver diseases: A systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol. 29. 5503-5525.

Abbreviations: n/a not applicable; n/s not specified

* Since all the studies are diagnostic accuracy studies, **the certainty of the evidence was graded as 'High' by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

U2024_PICO 1.5 AILE

Population: AIH OR PBC OR PSC patient
Intervention: Vitamin D supplementation
Comparison: No vitamin D supplementation
Outcome: incident total, nonvertebral, and hip fractures

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

Our systematic review did not identify relevant studies investigating the PICO question. An update of the systematic literature search was carried out in May 2024. Thereby no new literature was found for this PICO question.

U2024_PICO 2.1 AILE

Population: AIH patient
Intervention: Prednisolone AND/OR azathioprine
Comparison: No treatment
Outcome: Survival OR progression of fibrosis, Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis. The systematic search and screening revealed two relevant studies for this PICO question. A systematic review and network meta-analysis of Lu F.B. et al 2018 and a randomized controlled trial of

Kirk A.P. et al 1980. In addition, the guideline expert working group members nominated one additional study. This is the Systematic review of Lamers M.M.H et al 2010.
The study of Kirk et al 1980 included adult patients as well as children in the analysis but provided no separate analysis for adult/children. Therefore, we divided this section not regarding adult and children, however included all studies in one analysis. The study details are shown in the corresponding evidence table.
The studies of Lu et al 2018 and Lamers et al 2010 both analyzed the biochemical remission, the mortality rates as well as adverse events in patients with AIH after treatment with Prednisolone and/or Azathioprine. In total six studies in both reviews were analyzing the addressed comparison (three included in both reviews), but almost all included trials use slightly different trial designs. To combine the results the authors in both reviews used different methods.
Lu et al 2018 used a network meta-analysis approach to combine the results of the individual studies. They calculated the OR of the direct comparisons as well as the indirect comparisons feasible because of the network-analysis. In addition, they provided a ranking of treatment effects (for biochemical remission). From the results alone, the chosen approach seems quite advantageous. However, if one includes the data basis on which the entire analysis is based, the calculations are based in part on individual studies and small study populations. Given the rare clinical picture, this is entirely understandable, but should be considered when evaluation the data.
Lamers et al 2010 refrain from calculating a meta-analysis and instead provide the absolute remission rates of the applied interventions. A direct comparison between the intervention and the comparison group is deliberately omitted here, presumably due to the different study designs and small study populations.

From methodological and qualitative point of view, no review is significantly superior to the other. Therefore, we included the results of both reviews in the narrative evaluation. Since it is not always replicable in the review of Lu et al 2018 on how many patients the individual comparisons are based on, we do not prepare a SOF table for this review and only summarize the data in a narrative approach.
An update of the systematic literature search was carried out in May 2024. Thereby no new literature was found for this PICO question.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint Survival (SR/META)

- For the endpoint 'mortality rate' Lu F.B. et al. 2018 analyzed 147 patients assigned to pred + AZA treatment, 135 to pred therapy, 51 to AZA therapy, 17 to placebo therapy. All included studies were randomized controlled trials.
- The results indicated that patients treated with pred had significantly decreased rates of mortality compared with patients treated with the placebo (OR, 0.14; 95% CI, 0.04-0.52). No significant differences in the mortality rates were identified between patients treated with pred and those treated with AZA (OR, 0.29; 95% CI, 0.06-1.51). In addition, patients treated with pred + AZA had significantly decreased rates of mortality compared with patients treated with the placebo (OR, 0.12; 95% CI, 0.03-0.46) and AZA (OR, 0.10; 95% CI, 0.02-0.42). No statistical differences of mortality rate were identified between AZA therapy and placebo treatment.
- The Risk of bias analysis of the included studies revealed low risk of bias regarding selection, performance and detection bias and unclear risk of bias regarding attrition, reporting and other bias (Cochrane ROB 1, provided by the authors of the META). Therefore, we didn't downgrade regarding risk of bias.
- The included studies showed a degree of heterogeneity regarding intervention and comparison group. Considering the rare clinical picture, the fact that these studies were carried out between 1970 and 1980 and that different therapy options had started to be clarified at this time point, this seems understandable. Which is why no downgrades were performed for heterogeneity (inconsistency).
- We downgraded because of imprecision as from our perspective the included numbers of patients were too small for this form of analysis (network-approach).
- No downgrade was performed due to indirectness, as for the comparison if interested direct comparisons were available from the included studies.
- Consequently, we rated the quality for the Outcome 'Mortality rate' in the network-analysis of Lu et al 2018 as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

- Lamers M.M.H. et al. 2010 analyzed the effect of Prednisolone, Azathioprine or a combination of both in induction therapy of AIH treatment naïve adults and reported the observed 'mortality rate'. Seven studies evaluated the induction therapy in AIH patients, all were randomized controlled trials. The study was nominated by the guideline expert working group members for this PICO question.
- Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 1).
- As specified in the SoF table 1, PRED and combination of PRED+AZA therapy showed the lowest mortality rate of 15% resp. 7%, whereas AZA monotherapy showed a mortality rate of 30%. No treatment or placebo resulted in mortality rates of 56% resp. 39%.
- The authors of the systematic review provided no direct comparison of PRED and/or AZA versus no treatment. Probably this is due to the heterogeneity of the study designs of the included studies and is therefore plausible, that is why no downgrades were performed for heterogeneity (inconsistency).
- We downgraded because of serious risk of bias (Used Jadad score covers not all critical aspects of risk of bias analysis and studies with low quality studies were included in the analysis).
- No downgrades were performed due to imprecision and indirectness.
- Consequently, we rated the quality for the Outcome 'Survival' in the systematic review of Lamers et al 2010 as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).
  Using different approaches for analysis both reviews found a significant beneficial effect for prednisolone and PRED/AZA treatment compared to no treatment/placebo or AZA treatment alone regarding mortality rate in adult AIH patients. Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'survival' (SR/META) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 1: Summary of Findings Table PICO 2.1: Survival

Quality assessment#							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design#**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Pooled prevalence (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Mortality rate in Prednisolone studies (Follow up: 3-83 months), dose 10-60 mg daily												
5 studies	RCT	Serious[1]	Not Serious[2]	Not serious	Not serious	None	21/139 (15%)	n.s.	n/a.	n/a.	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL
Mortality rate in AZA studies (Follow up: 3-83 months), dose 50-100 mg daily												
4 studies	RCT	Serious[1]	Not Serious[2]	Not serious	Not serious	None	27/89 (30%)	n.s.	n/a.	n/a.	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL
Mortality rate in PRED+AZA studies (Follow up: 3-83 months)												

2 studies	RCT	Serious[1]	Not Serious[2]	Not serious	Not serious	None	3/44 (7%)	n.s.	n/a.	n/a.	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL
Mortality rate with Placebo												
2 studies	RCT	Serious[1]	Not Serious[2]	Not serious	Not serious	None	13/33 (39%)	n.s.	n/a.	n/a.	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL
Mortality rate No treatment												
1 study	RCT	Serious[1]	Not Serious[2]	Not serious	Not serious	None	15/27 (56%)	n.s.	n/a.	n/a.	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL

References: Lamers, Mieke M H. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. Journal of hepatology. 53. 2010

Footnotes:

[#] Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] We downgraded because of serious risk of bias (Used Jadad score covers not all critical aspects of risk of bias analysis and studies with low quality studies were included in the analysis).

[2] Some inconsistency in the included studies observed, probably this is due to the heterogeneity of the study designs of the included studies and is therefore plausible. Therefore, no downgrades due to inconsistency were performed.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

Endpoint: Survival (individual studies)

- The literature search and screening revealed one randomized controlled trial analyzing the outcome 'Survival'. The study of Kirk et al 1980 (RCT) analyzed the long-term follow-up (at least 10 years) of patients with chronic active hepatitis receiving steroid treatment (15 mg daily) compared to patients receiving no treatment.
- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 2 in a narrative approach.
- Because most of the included studies resp. the included patients were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 2).
- In conclusion, the study showed a significant effect of predniso(lo)ne treatment on survival rates in AIH patients compared to no treatment.
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, imprecision, or indirectness.
- Consequently, we rated the quality of the individual studies for the outcome survival as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

The result of the individual study is agreement with the SR/META.
Including more studies and more patients we see the focus of the evidence with the systematic review/meta-analysis. Therefore, following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'survival' (SR and individual studies) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 2.3 Survival (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**			
Kirk et al. 1980	Not Serious	Patients with chronic active hepatitis (London)	Prednisolon (15 mg daily)	No treatment	Survival (10 years)	Not Serious	Pred: 13/22 (63%) Control: 6/22 (27%)	Pred: 13/22 (63%) Control: 6/22 (27%)
Kirk et al. 1980	Not Serious	Patients with chronic active hepatitis (London)	Prednisolon (15 mg daily)	No treatment	Median survival times	Not Serious	Time of death <u>Control:</u> 0-5 years n= 14, 6-10 years n=2 <u>Prednisolone:</u> 0-5 years n= 4, 6-10 years n= 4.	**Median survival times**: control: 3.3 years treatment groups 12.2 years. (P = 0.03).
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Response rate	Not Serious	Not serious				Not Serious	Not serious[3]	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH*						

***Since the majority of the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[3] **Only one study included; Few patient numbers.** However, in terms of the underlying rare disease we decided not to downgrade.

Endpoint Normalization of Liver enzymes (SR/META)

- For the endpoint 'remission rates' Lu F.B. et al. 2018 analyzed 147 patients assigned to pred + AZA treatment, 135 to pred therapy, 51 to AZA therapy, 17 to placebo therapy. All included studies were randomized controlled trials.
- The result of the direct comparisons indicated that patients treated with pred had significantly increased rates of remission compared with patients treated with AZA (OR, 0.20; 95% CI, 0.08-0.53) or placebo (OR, 0.04; 95% CI, 0.00-0.68). No significant differences of remission rates were identified for AZA vs Placebo: OR 3.56 (0.16, 78.85) as well as Pred + AZA vs placebo: OR 0.09 (0.00, 1.99).
- In the network comparison treatment with pred significantly increased remission compared with treatment with AZA (OR, 0.21; 95% CI, 0.06-0.71).
- Based on SUCRA, bude + AZA treatment (89.4) was ranked first, pred (69.1) was ranked second, pred + AZA (63.2) and CsA (62.8) were ranked fourth and placebo was ranked last (7.8).
- The Risk of bias analysis of the included studies revealed low risk of bias regarding selection, performance and detection bias and unclear risk of bias regarding attrition, reporting and other bias (Cochrane ROB 1, provided by the authors of the META). Therefore, we didn't downgrade regarding risk of bias.
- The included studies showed a degree of heterogeneity regarding intervention and comparison group. Considering the rare clinical picture, the fact that these studies were carried out between 1970 and 1980 and that different therapy options had started to be clarified at this time point, this seems understandable. Which is why no downgrades were performed for heterogeneity (inconsistency).
- We downgraded because of imprecision as from our perspective the included numbers of patients were too small for this form of analysis (network-approach).
- No downgrade was performed due to indirectness.
- Consequently, we rated the quality for the Outcome 'Mortality rate' in the network-analysis of Lu et al 2018 as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

- Lamers M.M.H. et al. 2010 analyzed the effect of Prednisolone, Azathioprine or a combination of both in induction therapy of AIH treatment naïve adults and reported the observed 'remission rate', here defined as defined as disappearance of symptoms; normal serum, bilirubin, and c-globulin levels; serum aminotransferase level normal or less than twice normal; normal hepatic tissue or minimal inflammation and no interface hepatitis. Seven studies evaluated the induction therapy in AIH patients, all were randomized controlled trials. Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 3).
- The study was nominated by the guideline expert working group members for this PICO question.
- As specified in the SoF table 3, PRED monotherapy as well as combination of PRED and AZA showed a remission rate of more than 40 % (RR (PRED vs PRED+AZA) = 0.98; 95% CI 0.65–1.47). Whereas the remission rate in AZA monotherapy was lower. From the patients randomized for Placebo non received remission.
- As the authors of the study didn't provide analyses for the comparison of PRED and/or AZA versus no treatment, as postulated by the PICO question, an estimate of the effect is not possible by these results. This may be due to the heterogeneity of the study designs of the included studies and is therefore plausible, that is why no downgrades were performed for heterogeneity (inconsistency).
- We downgraded because of serious risk of bias (Used Jadad score covers not all critical aspects of risk of bias analysis and studies with low quality studies were included in the analysis).
- No downgrades were performed due to imprecision or indirectness.
- Consequently, we rated the quality of the individual studies for the outcome 'Normalization of liver enzymes' as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Using different approaches for analysis both reviews found a significant beneficial effect for prednisolone and pred/aza treatment compared to no treatment/placebo or aza treatment alone regarding remission rate in adult AIH patients. Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'remission rate' (SR/META) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 3: Summary of Findings Table PICO 2.1: Remission rate

Quality assessment[#]							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design[#]**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Pooled prevalence (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Remission rate in Prednisolone studies (Follow up: 3-83 months), dose 10-60 mg daily												
3 studies	RCT	Serious[1]	Not Serious[2]	Not serious	Not serious	None	40/95 (42%)	n.s.	n/a.	n/a.	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL
Remission rate in AZA studies (Follow up: 3-83 months), dose 50-100 mg daily												
4 studies	RCT	Serious[1]	Not Serious[2]	Not serious	Not serious	None	7/51 (14%)	n.s.	n/a.	n/a.	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL
Remission rate in PRED+AZA studies (Follow up: 3-83 months)												
2 studies	RCT	Serious[1]	Not Serious[2]	Not serious	Not serious	None	19/44 (43%)	n.s.	n/a.	n/a.	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL
Remission rate with Placebo												
2 studies	RCT	Serious[1]	Not Serious[2]	Not serious	Not serious	None	0/33	n.s.	n/a.	n/a.	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL

References: Lamers, Mieke M H. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. Journal of hepatology. 53. 2010

Footnotes:

[#] Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] We downgraded because of serious risk of bias (Used Jadad score covers not all critical aspects of risk of bias analysis and studies with low quality studies were included in the analysis).

[2] Some inconsistency in the included studies observed, probably this is due to the heterogeneity of the study designs of the included studies and is therefore plausible. Therefore, no downgrades due to inconsistency were performed.
Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

Endpoint: Normalization of Liver enzymes (individual studies)

- The literature search and screening revealed one randomized controlled trial analyzing the outcome 'Level of Serum Aspartate Transaminase'. The study of Kirk et al 1980 (RCT) analyzed the long-term follow-up (at least 10 years) of patients with chronic active hepatitis receiving steroid treatment (15 mg daily) compared to patients receiving no treatment.
- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 4 in a narrative approach.
- In conclusion, the RCT of Kirk et al showed a fall of serum aspartate transaminases over the first four years and then reaching a plateau.
- As the study group is small, we downgraded due to serious imprecision.
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity or indirectness.
- Consequently, we rated the quality of the RCT of Kirk et al 1980 for the outcome 'Normalization of liver enzymes' as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

The result of the individual study is agreement with the SR/META.
Including more studies and more patients we see the focus of the evidence with the systematic review and following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'Normalization of liver enzymes' (SR and individual studies) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 4: Narrative Summary of Findings PICO 2.3 Normalization of Liver enzymes (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Kirk et al. 1980	Not Serious	Patients with chronic active hepatitis (London)	Prednisolone (15 mg daily)	No treatment	Serum Aspartate Transaminase	Not Serious	Pred: 22 Control: 22	The mean values of serum aspartate transaminase in the six control and 13 treated patients showed a fall over the first four years and then reached a plateau between normal and twice normal.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Normalization of Liver enzymes	Not Serious	Not serious				Not Serious	Not serious[3]	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH*						

***Since the included studies were randomized trials, the certainty of the evidence was graded as HIGH for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[3] **Only one study included; Few patient numbers.** However in terms of the underlying rare disease we decided not to downgrade.

Endpoint Adverse events (SR)

- Lamers et al. 2010 analyzed the effect of Prednisolone, Azathioprine or a combination of both in induction therapy of AIH treatment naïve adults and reported the observed 'adverse events'. Seven studies evaluated the induction therapy in AIH patients, all were randomized controlled trials. Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 5).
- The study was nominated by the guideline expert working group members for this PICO question.
- The authors of the systematic review stated that frequencies and percentages of reported adverse events were not adequately mentioned in most studies. Therefore, we downgraded due to serious risk of bias.
- Lu et al 2018 reported the same in their analysis.
- No downgrades were performed due to imprecision or indirectness.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'adverse events' (SR/META and individual studies) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

•

Table 5: Summary of Findings Table PICO 2.1: Adverse events

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Pooled prevalence (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Adverse events in Prednisolon studies (Follow up: 3-83 months), dose 10-60 mg daily												
5 studies	RCT	Serious[1]	Not Serious	Serious[2]	Not serious	None	Patients receiving PRED had a number of well known steroid related adverse events.				MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL
Adverse events in AZA studies (Follow up: 3-83 months), dose 50-100 mg daily												
5 studies	RCT	Serious[1]	Not Serious	Serious[2]	Not serious	None	Adverse events associated with AZA treatment were gastrointestinal bleeding, leucopenia, trombopenia, and arthralgia.				MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL
Adverse events in PRED+AZA studies (Follow up: 3-83 months)												
2 studies	RCT	Serious[1]	Not Serious	Serious[2]	Not serious	None	Cushingoid appearance and diabetes mellitus were adverse events associated with the combination therapy PRED + AZA, but in a lower reported frequency than PRED monotherapy.				MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL

References: Lamers, Mieke M H. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. Journal of hepatology. 53. 2010

Footnotes:

[1] Serious risk of bias as frequencies and percentages of reported adverse events were not adequately mentioned in most studies. Therefore, we downgraded due to serious risk of bias.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

U2024_PICO 2.2 AILE

PICO 2.2 Adults*

*The results for children and adolescents were presented separately.

Population: AIH patient
Intervention: Budesonide
Comparison: Prednisolone
Outcome: Rate of induction of biochemical remission without steroid-related side effects, Survival // progression of fibrosis // Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
There are two studies available for PICO question 2.2**.** For the section adults, this is the study of Manns et al. 2010 (Randomized controlled phase IIb trial).
For the section children and adolescents this is Woynarowski et al. 2013 (Randomized controlled phase IIb trial), which is a sub-analysis of the Manns et al. 2010 trial.
An update of the systematic literature search was carried out in May 2024. Thereby no new literature was found for this PICO question.
The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):
Endpoint: Complete Biochemical remission

- The literature search and screening revealed one randomized controlled phase IIb trial analyzing the outcome 'Biochemical response'. Since the included study is an RCT, the certainty of the evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
- Manns et al. 2010 (randomized controlled phase II trial) analyzed the effect of Budesonide + Azathioprine vs. Prednisone + Azathioprine on complete response without steroid-related side effects and complete biochemical response in AIH patients (aged 10 – 70). The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 1 in a narrative approach.
- In conclusion, the randomized controlled phase IIb trial of Manns et al. 2019 found a higher complete response rate without steroid-specific side effects as well as a higher complete biochemical remission rate at 6 months für Budesonide in comparison to Prednisone. When patients with AIH ≥18 years of age are analyzed separately, complete biochemical remission rates were also similar, indicating that the inclusion of children does not affect the overall results of this study. The subgroup analysis of the children and adolescent population of this study is presented separately within in the analysis of Woynarowski et al. 2013 publication in the section "Children and Adolescents only" below.
- No downgrades were performed due to risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'Complete Biochemical remission' was rated as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 2.2 Outcome "Complete Biochemical remission" (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**			
Manns et al. 2010	Not serious	Patients with AIH (10 – 70 years) in Germany	Budesonide (3 mg three times daily, or 3 mg twice daily) + Azathioprine	Prednisone (starting dose 4 mg/d tapered to 10 mg/d) + Azathioprine	Complete response (defined as complete biochemical remission ie, serum AST and ALT within normal range) without steroid-specific side effects at 6 months	Not serious	Budesonide: 47/100 Prednisone: 19/103	The primary end point was achieved in 47/100 patients given budesonide (47.0%) and in 19/103 patients given prednisone (18.4%) (p < .001; 97.5% 1-side confidence interval [CI] 16.2).
Manns et al. 2010	Not serious	Patients with AIH (10 – 70 years) in Germany	Budesonide (3 mg three times daily, or 3 mg twice daily) + Azathioprine	Prednisone (starting dose 4 mg/d tapered to 10 mg/d) + Azathioprine	Complete biochemical remission rate (ie, serum AST and ALT within normal range) at 6 months	Not serious	Budesonide: 60/100 Prednisone: 40/103	At 6 months, complete biochemical remission occurred in 60% (60/100) of the patients given budesonide versus 38.8% (40/103) of those given prednisone (P .001; CI: 7.7) When patients with AIH ≥18 years of age are analyzed separately, complete biochemical remission rates were also similar (54/81 (66.7%) in the budesonide treatment group and 31/76 (40.8%) in the prednisone treatment group (P < .001; CI: 10.8), indicating that the inclusion of children does not affect the overall results of this study.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Complete biochemical remission	Not Serious	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH						

*** Since the included study is a randomized controlled phase II trial, the certainty of evidence was grades as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

Endpoint: Adverse events

- There is one randomized controlled phase IIb trial available analyzing the outcome 'Adverse events'. Manns et al. 2010 (Randomized controlled phase II trial) analyzed the occurrence of adverse events after treatment with Budesonide + Azathioprine vs. Prednisone + Azathioprine in AIH patients (aged 10 – 70). The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 2 in a narrative approach. Since the included study was an RCT, the certainty of evidence was rated as HIGH by default and then downgraded based on prespecified criteria.
- In conclusion, Manns et al. 2010 found a significantly lower rate of steroid-specific side effects for Budesonide in comparison to Prednisone.
- No downgrades were performed due to risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'Adverse events' was rated as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 2.2 Outcome 'Adverse events' (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Manns et al. 2010	Not serious	Patients with AIH (10 – 70 years) in Germany	Budesonide (3 mg three times daily, or 3 mg twice daily) + Azathioprine	Prednisone (starting dose 4 mg/d tapered to 10 mg/d) + Azathioprine	Adverse events at 6 months	Not serious	Budesonide adverse events: 26/100 Prednisone adverse events: 53/103	Both study medications were well tolerated. Treatment-emergent adverse drug reactions reported in the budesonide (n = 102) and prednisone (n = 105) cohorts included weight increase (5.9%/19.0%), headache (11.8%/ 7.6%), mood alterations (9.8%/7.6%), muscular weakness (4.9%/7.6%), hypertension (2.9%/6.7%), and insomnia (1.0%/4.8%). 72.0% of those in the budesonide group did not develop steroid-specific side

								effects versus 46.6% in the prednisone group (P < .001; CI 12.3).
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Not serious	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH						

*** Since the included study is a randomized controlled phase II trial, the certainty of evidence was grades as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

PICO 2.2 AILE Children and Adolescents

Population: AIH patient
Intervention: Budesonide
Comparison: Prednisolone
Outcome: Rate of induction of biochemical remission without steroid-related side effects, Survival // progression of fibrosis // Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
There is one study available for PICO question 2.2 Children and Adolescents. This is the study of Woynarowski et al. 2013 (randomized controlled phase IIb trial).
The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):
Endpoint: Complete Biochemical remission

- The literature search and screening revealed one randomized controlled phase IIb trial analyzing the outcome 'Biochemical response'. Since the included study is a randomized controlled phase IIb trial, the certainty of the evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria. The study of Woynarowski et al. 2013 is a sub-analysis of the Manns et al. 2010 phase II randomized controlled trial described above in the adult section. Manns et al. analyzed the effect of treatment with Prednisolone + Azathioprine vs. treatment with Budesonide + Azathioprine on biochemical remission in AIH patients. Here, the results of the sub-analysis for children and adolescents were presented. The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 4 in a narrative approach.
- In conclusion, Woynarowski et al. 2013 sub-analysis of the randomized controlled phase IIb trial of Manns et al. 2019 found no statistical significant difference in complete response (defined as complete biochemical remission ie, serum AST and ALT within normal range) without steroid-specific side effects at 6 months and for complete biochemical remission rate (ie, serum AST and ALT within normal range) at 6 months between children and adolescent treated with Budesonide + Azathioprine in comparison to Prednisolone + Azathioprine. The reduction in mean ALT activity in the first six months proceeded slightly faster in the prednisone group than in the budesonide group; however, the differences did not attain statistical significance at any point. Mean IgG concentrations

decreased between baseline and month 6 in both the budesonide group and the prednisone group. The initial decrease was faster in the prednisone group than in the budesonide group, with a statistically significant difference between the 2 groups at week 4. There were no statistically significant differences between the budesonide and prednisone groups at months 3 and 6.

- As the small number of the included children and adolescents is due to nature of the rare disease, we decided not to downgrade for imprecision.
- No downgrades were performed due to risk of bias, inconsistency, indirectness or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'Complete Biochemical remission' was rated as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

Table 4: Narrative Summary of Findings PICO 2.2 Children and Adolescents only Outcome "Complete Biochemical remission" (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Woyna-rowski et al. 2013	Not serious	Patients with AIH (9 – 17 years) in Germany	Budesonide (3 mg 3 times daily or 3 mg twice daily after biochemical remission) + Azathioprine	Prednisone (starting dose 40 mg/day, tapered to 10 mg/day according to a fixed high-dose or a low-dose regimen for early treatment responders) + Azathioprine	Complete response (defined as complete biochemical remission ie, serum AST and ALT within normal range) without steroid-specific side effects at 6 months	Not serious	Budesonide: 3/19 Prednisolone: 4/27	The primary efficacy endpoint— complete response to therapy without steroid-specific side effects—was achieved by 3 of 19 (16%) of the budesonidetreated patients and in 4 of 27 (15%) of the prednisonetreated patients. Differences were not statistically significant.
Woyna-rowski et al. 2013	Not serious	Patients with AIH (9 – 17 years) in Germany	Budesonide (3 mg 3 times daily or 3 mg twice daily after biochemical remission) + Azathioprine	Prednisone (starting dose 40 mg/day, tapered to 10 mg/day according to a fixed high-dose or a low-dose regimen for early treatment responders) + Azathioprine	Complete biochemical remission rate (ie, serum AST and ALT within normal range) at 6 months	Not serious	Budesonide: 6/19 Prednisone: 9/27	Biochemical remission at this time point in the study was achieved in 6 of 19 (32%) in the budesonide group and in 9 of 27 (33%) of those in the prednisone group. Differences were not statistically significant.

Woyna-rowski et al. 2013	Not serious	Patients with AIH (9 – 17 years) in Germany	Budesonide (3 mg 3 times daily or 3 mg twice daily after biochemical remission) + Azathioprine	Prednisone (starting dose 40 mg/day, tapered to 10 mg/day according to a fixed high-dose or a low-dose regimen for early treatment responders) + Azathioprine	Mean ALT concentration	Not serious	Budesonide: Overall patients: 19 Prednisone: Overall patients: 27	Mean ALT concentration decreased between baseline and month 6 from 338 U/L to 53 U/L in the budesonide group (P < .001) and from 510 U/L to 74 U/L in the prednisone group (P < .001). The reduction in mean ALT activity during segment A proceeded slightly faster in the prednisone group than in the budesonide group; however, the differences did not attain statistical significance at any point.
Woyna-rowski et al. 2013	Not serious	Patients with AIH (9 – 17 years) in Germany	Budesonide (3 mg 3 times daily or 3 mg twice daily after biochemical remission) + Azathioprine	Prednisone (starting dose 40 mg/day, tapered to 10 mg/day according to a fixed high-dose or a low-dose regimen for early treatment responders) + Azathioprine	Mean IgG concentration	Not serious	Budesonide: Overall patients: 19 Prednisone: Overall patients: 27	Mean IgG concentrations decreased between baseline and month 6 in both the budesonide group (from 2760 to 1884 mg/dL; P < .001) and the prednisone group (from 2910 to 1682 mg/dL; P < .001). The initial decrease was faster in the prednisone group than in the budesonide group, with a statistically significant difference between the 2 groups at week 4 (2260 vs 1750 mg/dL; P = .016). There were no statistically significant differences between the budesonide and prednisone groups at months 3 and 6.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Complete Biochemical remission	Not Serious	Not serious				Not serious	Not serious[1]	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH						

***Since the included study is a randomized controlled phase II trial, the certainty of evidence was grades as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
[1] As the small number of the included children and adolescents is due to nature of the rare disease, we decided not to downgrade for imprecision.

Endpoint: Adverse events

- The literature search and screening revealed one randomized controlled phase IIb trial analyzing the outcome 'Biochemical response'. Since the included study is a randomized controlled phase IIb trial, the certainty of the evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria. The study of Woynarowski et al. 2013 (randomized controlled phase II trial) is a sub-analysis of the Manns et al. 2010 trial described above in the adult section. Manns et al. analyzed the occurrence of adverse events after treatment with Prednisolone + Azathioprine vs. treatment with Budesonide + Azathioprine in AIH patients. Here, the results of the sub-analysis for children and adolescents were presented. The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 5 in a narrative approach.
- In conclusion, the authors found that at month 6, the proportion of patients without predefined steroid-specific side effects was slightly, but not statistically significantly, higher in the budesonide group (53% vs 37%; P = NS).
- As the small number of the included children and adolescents is due to nature of the rare disease, we decided not to downgrade for imprecision.
- No downgrades were performed due to risk of bias, inconsistency, indirectness or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'Adverse events' was rated as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

Table 5: Narrative Summary of Findings PICO 2.2 Outcome 'Adverse events' (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Woyna-rowski et al. 2013	Not serious	Patients with AIH (9 – 17 years) in Germany	Budesonide (3 mg 3 times daily or 3 mg twice daily after biochemical remission) + Azathioprine	Prednisone (starting dose 40 mg/day, tapered to 10 mg/day according to a fixed high-dose or a low-dose regimen for early treatment	Adverse events at month six	Not serious	Budesonide: Overall patients: 19 Prednisone: Overall patients: 27	Both study medications were well tolerated. Segment A treatment-emergent adverse effects in the budesonide (n = 19) and prednisone (n = 27) groups included moon face (11% vs 44%; P = .01), acne (21% vs 26%; P = not significant [NS]), and skin striae (5% vs 11%; P = NS). At month 6, the proportion of patients without predefined steroid-specific side effects

				responders) + Azathioprine				was slightly, but not statistically significantly, higher in the budesonide group (53% vs 37%; P = NS).
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Not serious	Not serious				Not serious	Not serious[1]	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH						

*** Since the included study is a randomized controlled phase II trial, the certainty of evidence was grades as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
[1] As the small number of the included children and adolescents is due to nature of the rare disease, we decided not to downgrade for imprecision.

U2024_PICO 2.3 AILE

Population: AIH patient without biochemical remission under first-line treatment (azathioprine)
Intervention: Tacrolimus OR Ciclosporine OR TNFalpha blocking agents (infliximab/adalimumab)
Comparison: Mycophenolate mofetil
Outcome: Rate of biochemical remission, Survival OR progression of fibrosis/ Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis. We divided this section in studies analyzing the treatment of adults (18 years or older) and treatment of children. The first section refers to studies of adults and the systematic search and screening revealed one relevant study for this PICO question. A Meta-analysis/systematic review of Abdollahi M et al 2020.
The second section – regarding children includes three studies. Those are the systematic review/meta-analysis of Zizzo A.N. et al 2017 as well as the retrospective cohort studies of Efe C et al 2018 and Nastasio S et al. 2019. The study details are shown in the corresponding evidence table.
An update of the systematic literature search was carried out in May 2024. Thereby no new literature was found for this PICO question.

SECTION 1: ADULTS (18 or older as specified in the inclusion criteria of the respective studies)

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):
Endpoint Biochemical remission

- Abdollahi M et al. 2020 analyzed the effect of ‘Tacrolimus and Mycophenolate mofetil (MMF)’ in adult AIH patients who failed or were unable to tolerate first-line therapy prior to liver transplantation regarding the endpoint 'biochemical remission' and included nine observational studies for tacrolimus and 16 observational studies for MMF in the analysis. The endpoint 'biochemical remission' was defined by the authors as ‘the disappearance of symptoms, normal

serum bilirubin, γ-globulin and serum aminotransferase levels. Because all the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see table 1).

- As specified in the SoF table 1, Tacrolimus and MMF both showed an effect on biochemical remission. In studies reporting the reason for using Tacrolimus or MMF, MMF showed a higher pooled remission rate than Tacrolimus among patients with intolerance to standard therapy. Among non-responders more participants seem to respond to Tacrolimus than to MMF (see “subgroup” analysis in table 1).
- Downgrades were performed from the authors of the META due to serious risk of bias (Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria) and serious heterogeneity (statistically significant heterogeneity) in the main analysis.
- None of the included studies analyzed second-line therapy of Tacrolimus or Ciclosporine or TNFalpha blocking agents (infliximab/adalimumab) to Mycophenolate mofetil directly, as presumed in the PICO-question. Therefore, the mentioned and described effects can only be estimated in an indirect way (factor of indirectness) and it could weaken the quality of the analysis further. However, the authors of the META-Analysis didn’t downgrade due to this factor.
- In addition, no downgrades were performed due to imprecision.
- The authors of the systematic review found a dose response gradient in the studies analyzing MMF. However, an upgrade of methodological quality was not possible, as the authors already downgraded as specified above.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘biochemical remission’ was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 1: Summary of Findings Table PICO 2.3: Biochemical remission

Quality assessment[#]							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Pooled prevalence (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Biochemical remission in Tacrolimus studies (Follow up: 51 months), dose 2-6 mg daily**												
9 observational studies	Retrospective observational	Serious[1]	Serious [2]	Not serious	Not serious	None	112/157 (71.3%)	n.s.	68.9% (60.4-76.2)	n/a.	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
Biochemical remission in Mycophenolate mofentil (MMF) studies (Follow up: 38 months), dose: 0.5-2 g daily**												
16 observational studies	Retrospective observational	Serious[1]	Serious [2]	Not serious	Not serious	Dose response gradient	256/427 (59.9 %)	n.s.	59.6% (54.8-64.2)	n/a.	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
"Subgroup" analysis – analyzing studies specifying reason for using Tacrolimus or MMF							***Pooled biochemical remission rate***					
Patients with intolerance to standard therapy							**MMF**	**Tacrolimus**				
15 studies	Retrospective observational	-	-	-	-	-	73.5% (58.1-84.7)	56.6% (43.4-56.6),				
Patients with no response to standard therapy							**MMF**	**Tacrolimus**				
15 studies	Retrospective observational	-	-	-	-	-	40.8% (32.3-50.0)	59.1% (48.7-68.8)				

References: Abdollahi, M. et al. Tacrolimus and mycophenolate mofetil as second-line treatment in autoimmune hepatitis: Is the evidence of sufficient quality to develop recommendations? World J Gastroenterol. 26. 5896-5910. 2020

Footnotes:

[#] The here presented quality assessment is part of the above cited reference.

*****Since all included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

** here defined as the disappearance of symptoms, normal serum bilirubin, γ-globulin and serum aminotransferase levels.

[1] Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria.

[2] Statistically significant heterogeneity.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified; MMF: Mycophenolate mofetil

Endpoint Mortality

- Abdollahi M et al. 2020 analyzed the effect of '**Tacrolimus and Mycophenolate mofetil (MMF**)' in adult AIH patients who failed or were unable to tolerate first-line therapy prior to liver transplantation regarding the endpoint 'mortality' and included nine observational studies for tacrolimus and 16 observational studies for MMF in the analysis. Because all the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see table 2).
- As specified in the SoF table 2, the proportion of patients regarding the outcome 'mortality' was similar in MMF and Tacrolimus studies.
- Downgrades were performed from the authors of the META due to serious risk of bias (failure to develop and apply appropriate eligibility criteria).
- None of the included studies analyzed second-line therapy of Tacrolimus or Ciclosporine or TNFalpha blocking agents (infliximab/adalimumab) to Mycophenolate mofetil directly, as presumed in the PICO-question. Therefore, the mentioned and described effects can only be estimated in an indirect way (factor of indirectness) and it could weaken the quality of the analysis further. However, the authors of the META-Analysis didn't downgrade due to this factor.
- In addition, no downgrades were performed due to inconsistency, or imprecision.
- The authors of the systematic review strongly suspected publication bias in the studies analyzing MMF regarding this endpoint.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'mortality' in adults was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 2: Summary of Findings Table PICO 2.3: Mortality

Quality assessment[#]							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Pooled rate (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Mortality in Tacrolimus studies (Follow up: 51 months), dose 2-6 mg daily												
9 observational studies	Retrospective observational	Serious[1]	Not serious	Not serious	Not serious	None	14/157 (8.9%)	n.s.	11.5% (95%CI: 7.1-18.1)	n/a	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
Mortality in Mycophenolate mofentil (MMF) studies (Follow up: 38 months), dose: 0.5-2 g daily												
16 observational studies	Retrospective observational	Serious[1]	Not serious	Not serious	Not serious	Publication bias strongly suspected	22/427 (5.2 %)	n.s.	9% (95%CI: 6.2-12.8)	n/a	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL

References: Abdollahi, M. et al. Tacrolimus and mycophenolate mofetil as second-line treatment in autoimmune hepatitis: Is the evidence of sufficient quality to develop recommendations? World J Gastroenterol. 26. 5896-5910. 2020

Footnotes:

[#] The here presented quality assessment is part of the above cited reference.

*****Since all included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria.

Abbreviations: n/a. not applicable; n.s. not specified; MMF: Mycophenolate mofetil

Endpoint Adverse events

- Abdollahi M et al. 2020 analyzed the effect of 'Tacrolimus and Mycophenolate mofetil (MMF)' in adult AIH patients who failed or were unable to tolerate first-line therapy prior to liver transplantation regarding the endpoint 'adverse events' and included seven observational studies for tacrolimus and 13 observational studies for MMF in the analysis (frequencies and percentages of reported adverse events were not adequately reported in two studies in tacrolimus and in three studies in MMF). Because all included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see table 3).
- As specified in the SoF table 3, the pooled adverse event rate was similar for Tacrolimus and MMF.

- Downgrades were performed from the authors of the META due to serious risk of bias (failure to develop and apply appropriate eligibility criteria) and serious inconsistency (statistically significant heterogeneity).
- None of the included studies analyzed second-line therapy of Tacrolimus or Ciclosporine or TNFalpha blocking agents (infliximab/adalimumab) to Mycophenolate mofetil directly, as presumed in the PICO-question. Therefore, the mentioned and described effects can only be estimated in an indirect way (factor of indirectness) and it could weaken the quality of the analysis further. However, the authors of the META-Analysis didn't downgrade due to this factor.
- In addition, no downgrades were performed due to imprecision.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'adverse events' for adults was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 3: Summary of Findings Table PICO 2.3: Adverse events

Quality assessment[#]							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Pooled rate (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Adverse events in Tacrolimus studies (Follow up: 51 months), dose 2-6 mg daily												
7 observational studies	Retrospective observational	Serious[1]	Serious [2]	Not serious	Not serious	None	28/143 (19.6%)	n.s.	25.5% (95%CI: 12.4-45.3)	n/a.	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
Adverse events in Mycophenolate mofentil (MMF) studies (Follow up: 38 months), dose: 0.5-2 g daily												
13 observational studies	Retrospective observational	Serious[1]	Serious [2]	Not serious	Not serious	None	97/416 (23.3 %)	n.s.	24.1% (95%CI: 15.4-35.7)	n/a.	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL

References: Abdollahi, M. et al. Tacrolimus and mycophenolate mofetil as second-line treatment in autoimmune hepatitis: Is the evidence of sufficient quality to develop recommendations? World J Gastroenterol. 26. 5896-5910. 2020

Footnotes:

[#] The here presented quality assessment is part of the above cited reference.

*****Since all included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria.

[2] Statistically significant heterogeneity.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified; MMF: Mycophenolate mofetil

PICO 2.3 AILE SECTION CHILDREN

Population: AIH patient without biochemical remission under first-line treatment (azathioprine)
Intervention: Tacrolimus OR Ciclosporine OR TNFalpha blocking agents (infliximab/adalimumab)
Comparison: Mycophenolate mofetil
Outcome: Rate of biochemical remission, Survival OR progression of fibrosis/ Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G

SECTION 2: CHIDLREN (as specified in the inclusion criteria of the respective studies)
This second section – regarding children includes three studies. Those are the systematic reviews/meta-analysis of Zizzo A.N. et al 2017 as well as the retrospective cohort studies of Efe C et al 2018 and Nastasio S et al. 2019. The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):
Endpoint Biochemical Remission rate (META)

- Zizzo A. N. et al. 2017 analyzed the effect of 'Second-line agents' in pediatric (less than 18 years) AIH patients who failed or were unable to tolerate first-line therapy prior to liver transplantation regarding the endpoint 'response rate after 6 months of second-line agent'. Response was determined in this study as complete normalization of liver aspartate aminotransaminase (AST) and/or alanine. The META-analysis included 15 studies published between 1999 and 2015. Because all the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see table 1).
- As specified in the SoF table 4, the analyzed agents showed varying treatment effects. As none of the included studies analyzed second-line therapy of Tacrolimus or Ciclosporine or TNFalpha blocking agents (infliximab/adalimumab) to Mycophenolate mofetil directly, as presumed in the PICO-question, the mentioned and described effects can only be compared in an indirect way. This factor of indirectness weakens the quality of the analysis further. Therefore, we downgraded the quality of the evidence one level.
- In addition, we downgraded due to risk of bias, as the authors of the META reported moderate risk of bias of the included studies.
- No downgrades were performed due to imprecision, or inconsistency, since the reported heterogeneity, wide confidence intervals and low number of included patients is due the nature of the disease.
- Consequently, we rated the quality of the META-analysis of Zizzo et al. 2017 as VERY LOW (⨁⊖⊖⊖).

Table 4: Summary of Findings Table PICO 2.3: Response rate_children

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Control	Treatment effect estimate (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Response rate ** in MMF studies (Follow up: 6 months)												
6 observational studies	Cohort, Case series	Serious[1]	Not serious [2]	Serious[3]	Not serious[4]	None	13/34 (38.23%)	-	0.364 (0.158-0.570)	n/a	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
Response rate ** in Tacrolimus studies (Follow up: 6 months)												
2 observational studies	Case series	Serious[1]	Not serious [2]	Serious[3]	Not serious[4]	None	2/4 (50%)	-	0.500 (0.000-1.00)	n/a	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
Response rate ** Cyclosporine studies (Follow up: 6 months)												
4 studies	Retrospective observational	Serious[1]	Not serious	Serious[3]	Not serious[4]	None	12/15 (80%)	-	0.836 (0.661-1.00)	n/a	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
Response rate ** Budesonide studies (Follow up: 6 months)												
1 study	Retrospective observational	Serious[1]	-	Serious[3]	Not serious[5]	None	2/2 (100%)	-		n/a	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
Response rate ** Sirolimus studies (Follow up: 3 months)												
1 study	Case series	Serious[1]	-	Serious[3]	Not serious[5]	None	2/4 (50%)	-		n/a	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
Response rate ** Rituximab studies (Follow up: 3 months)												
1 study	Case series	Serious[1]	-	Serious[3]	Not serious[5]	None	2/2 (100%)	-		n/a	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL

References: Zizzo, Andréanne N. Second-line Agents in Pediatric Patients With Autoimmune Hepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 65. 2017

Footnotes:

*Since all included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

** here defined as complete normalization of liver aspartate aminotransaminase (AST) and/or alanine.

[1] The authors of the review stated a moderate risk of bias for all included studies; therefore, we downgraded one level.
[2] Statistically significant heterogeneity, however in terms of the underlying rare disease we decided not to downgrade.
[3] No direct comparison of the intervention/comparison of interest, therefore we downgraded one level.
[4] Wide confidence intervals, few studies; however in terms of the underlying rare disease we decided not to downgrade.
[5] Only one study, few patients; however in terms of the underlying rare disease we decided not to downgrade.
Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified; MMF: Mycophenolate mofetil

Endpoint: Biochemical remission (individual studies)

- The literature search and screening revealed two observational study analyzing the outcome 'Biochemical remission'. The study of Efe et al 2018 (retrospective cohort study) analyzed the complete biochemical remission in AIH patients after treatment with MMF (20–40 mg/kg twice daily) compared to Tacrolimus (0.05–0.1 mg/kg twice daily) as second-line therapy. In addition, the study of Nastasio et al. 2022 (retrospective cohort study) was included in the critical appraisal process through the clinical experts and analyzed the disease remission after Cyclosporin (CSA) as second line therapy (1.5 – 8mg/kg daily). The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 5 in a narrative approach.
- In conclusion, CSA (Nastasio et al. 2022) as well as MMF and Tacrolimus (Efe et al. 2018) induced remission in a proportion of patients non-responsive or intolerant to standard therapy. The direct comparison of MMF and Tacrolimus as second-line Therapy revealed no significant difference in the response rate of both agents (Efe et al). However, MMF and Tacrolimus both seemed to be more effective in inducing biochemical remission in patient's intolerant to Corticosteroids or AZA (Group 1) than in non-responders to standard therapy (group 2, Efe et al 2018).
- We downgraded due to risk of bias since no adjustment of confounding factors was performed.
- No downgrades were performed due to heterogeneity, imprecision, or indirectness.
- Consequently, we rated the quality of the observational studies of Nastasio et al. 2022 and Efe et al 2018 as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'biochemical remission' (META and individual studies) was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 5: Narrative Summary of Findings PICO 2.3 Response rate (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Nastasio et al. 2022	Serious (NOS 7/9, risk of bias regarding comparability domain)	AIH Patients < 18 years from Italy (non-responsive or intolerant to standard therapy)	Cyclosporine (CSA) as second-line therapy (1.5 – 8mg/kg daily)	-	Disease remission** Long-term follow-up (median time 6.3 years (4-15.5).	[2]Serious	All patients N=8 Five of 8 patients are in complete remission at the end of a follow-up (AIH-1, n = 2; AIH-2, n = 2; ASC, n = 1)	CSA treatment was associated with initial clinical and biochemical remission in a median period of 6 weeks (range: 4–8 weeks) in all patients but two who were shifted to CSA despite being in remission with conventional treatment, because of severe

								obesity and severe growth impairment.
Efe et al. 2018	Serious (NOS 7/9, risk of bias regarding comparability domain)	AIH Patients < 18 years from 13 hospitals in Europe, USA, Canada (non-responsive or intolerant to standard therapy).	MMF (20–40 mg/kg twice daily)	Tacrolimus (0.05–0.1 mg/kg twice daily)	Complete biochemical response***	Not serious	Total n=38 MMF group n=18 Tacrolimus group n=20	MMF 10/18 (55.6%) vs. Tacrolimus 13/20 (65%), p= 0.552
Efe et al. 2018	Serious (NOS 7/9, risk of bias regarding comparability domain)	AIH Patients < 18 years from 13 hospitals in Europe, USA, Canada (Group 1: intolerant to Corticosteroids or AZA).	MMF (20–40 mg/kg twice daily)	Tacrolimus (0.05–0.1 mg/kg twice daily)	Complete biochemical response***	Not serious	MMF n= 9 Tacrolimus n= 8	MMF 8/9 (88.9%) vs. tacrolimus 7/8 (87.5%), p = 0.929
Efe et al. 2018	Serious (NOS 7/9, risk of bias regarding comparability domain)	AIH Patients < 18 years from 13 hospitals in Europe, USA, Canada (Group 2:	MMF (20–40 mg/kg twice daily)	Tacrolimus (0.05–0.1 mg/kg twice daily)	Complete biochemical response ***	Not serious	MMF n= 9 Tacrolimus n= 12	MMF 2/9 (22.2%) vs. tacrolimus 6/12 (50%), p = 0.195

		did not respond to Corticosteroids or AZA).						
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Response rate	Serious[1]	Not serious				Not Serious	Not serious[5]	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
**** here defined as disappearance of symptoms, normalization of aminotransferases and gamma glutamyltranspeptidase activities, normalization of IgG levels, negative or < 1:40 autoantibody titre.**
******* A complete biochemical response was defined as normalization of serum aminotransferases and IgG levels at any time within 12 months after starting therapy. Anything less than a complete response was considered as a non-response
[1] **Serious risk of bias due to missing** adjustment of confounding factors, therefore we downgraded one level.
[2] No direct comparison of the intervention/comparison of interest.
[5] Few patients, however in terms of the underlying rare disease we decided not to downgrade.

Endpoint Adverse events (META)

- Zizzo A. N. et al. 2017 analyzed the effect of 'Second-line agents' in pediatric (less than 18 years) AIH patients who failed or were unable to tolerate first-line therapy prior to liver transplantation regarding the endpoint 'adverse events'. The META-analysis included 15 studies published between 1999 and 2015. Because all the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see table 6).
- As specified in the SoF table 1, all included studies showed adverse events with second-line therapy. As none of the included studies analyzed second-line therapy of Tacrolimus or Ciclosporine or TNFalpha blocking agents (infliximab/adalimumab) to Mycophenolate mofetil directly, as presumed in the PICO-question, the mentioned and described effects can only be compared in an indirect way. This factor of indirectness weakens the quality of the analysis further. Therefore, we downgraded the quality of the evidence one level.
- In addition, we downgraded due to risk of bias, as the authors of the META reported moderate risk of bias of the included studies.
- No downgrades were performed due to imprecision, or inconsistency, since the reported heterogeneity, wide confidence intervals and low number of included patients is due the nature of the disease.
- Consequently, we rated the quality of the META-analysis of Zizzo et al. 2017 as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)

Table 6: Summary of Findings Table PICO 2.3: Adverse events

Quality assessment	No. of patients	Effect	Quality	Importance

No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Control	Treatment effect estimate (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Adverse events in MMF studies (Follow up: 6 months)												
6 studies (n=34)	Cohort, Case series	Serious[1]	Not Serious	Serious[3]	Not serious[4]	None	Studies on MMF reported no occurrences of nausea or vomiting. The study by Hennes el al reported abdominal pain in 1 of 4 children. The study by Aw et al reported leukopenia in 28% (7/25) of children and abdominal pain in 2 of 25 children. The pooled overall adverse event rate was estimated at 45% (95% CI (25–68%))				VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
Adverse events in Tacrolimus studies (Follow up: 6 months)												
2 studies (n=4)	Case series	Serious[1]	Not Serious	Serious[3]	Not serious[4]	None	Most studies on tacrolimus reported no occurrences of renal insufficiency, arterial hypertension, generalized edema, or opportunistic infections. One study reported headache in 30% (6/20) of children and 25% (4/20) had abdominal pain. The pooled overall adverse event rate was estimated at 42% (95% CI (0–85%)).				VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
Adverse events Cyclosporine studies (Follow up: 6 months)												
4 studies (n=15)	Retrospective observational	Serious[1]	Not Serious	Serious[3]	Not serious[4]	None	Studies on cyclosporine reported no occurrences of paresthesias. The study by Debray et al reported 1 child developing tremor and another, hypertension. They also reported a decrease in glomerular filtration rate that quickly improved with a dose decrease in 3 of their patients. Gum hyperplasia and hypertrichosis were reported in 2 studies with the majority of data originating from the abstract publication by Nastasio et al. These adverse effects were described as mild and resolved with dose tapering in all but 1 patient who required the drug to be discontinued. The				VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL

							pooled adverse event rate was estimated at 78% (95% CI (54%–100%)).		
Adverse events Budesonide studies (Follow up: 6 months)									
1 study (	Retrospective observational	Serious[1]	-	Serious[3]	Not serious[5]	None	The study by Zandieh et al stated that no adverse events had been reported on budesonide but does not specify how this was determined.	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
Adverse events Sirolimus studies (Follow up: 3 months)									
1 study	Case series	Serious[1]	-	Serious[3]	Not serious[5]	None	n.s.	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
Adverse events Rituximab studies (Follow up: 3 months)									
1 study	Case series	Serious[1]	-	Serious[3]	Not serious[5]	None	n.s.	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL

References: Zizzo, Andréanne N. Second-line Agents in Pediatric Patients With Autoimmune Hepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 65. 2017

Footnotes:

[#] The here presented quality assessment is part of the above cited reference.

*****Since all included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] The authors of the review stated a moderate risk of bias for all included studies; therefore, we downgraded one level.

[2] Heterogeneity observed, however in terms of the underlying rare disease we decided not to downgrade.

[3] No direct comparison of the intervention/comparison of interest, therefore we downgraded one level

[4] Wide confidence intervals, few studies, however in terms of the underlying rare disease we decided not to downgrade.

[5] Only one study, few patients, however in terms of the underlying rare disease we decided not to downgrade.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified; MMF: Mycophenolate mofetil

Endpoint: Adverse events (Individual studies)

- The literature search and screening revealed two observational study analyzing the outcome ‘Adverse events’. The study of Efe et al 2018 (retrospective cohort study) analyzed the adverse event rate in AIH patients after treatment with MMF (20–40 mg/kg twice daily) compared to Tacrolimus (0.05–0.1 mg/kg twice daily) as second-line therapy. In addition, the study of Nastasio et al. 2022 (retrospective cohort study) was included in the critical appraisal process through the clinical experts and analyzed the adverse events after Cyclosporin (CSA) as second line therapy (1.5 – 8mg/kg daily). The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 7 in a narrative approach.
- In conclusion, for CSA (Nastasio et al. 2022) as well as MMF and Tacrolimus (Efe et al. 2018) adverse events were reported in a proportion of patients non-responsive or intolerant to standard therapy. The direct comparison of MMF and Tacrolimus as second-line therapy revealed no significant difference in the adverse events rate of both agents (Efe et al 2018).

- None of the tacrolimus-treated patients as well as none of the CSA-treated patients experienced hypertension or significant renal dysfunction
- We downgraded due to risk of bias since no adjustment of confounding factors was performed.
- No downgrades were performed due to heterogeneity, imprecision, or indirectness.
- Consequently, we rated the quality of the observational studies of Nastasio et al. 2022 and Efe et al 2018 as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'adverse events' (META and individual studies) was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 7: Narrative Summary of Findings PICO 2.3 Adverse events (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Nastasio et al. 2022	Serious (NOS 7/9, risk of bias regarding comparability domain)	AIH Patients < 18 years from Italy	Cyclosporine (CSA)as second-line therapy (1.5 – 8mg/kg daily)	-	Adverse events	[2]Serious	[5]All patients N=8 Five of 8 patients are in complete remission at the end of a follow-up (AIH-1, n = 2; AIH-2, n = 2; ASC, n = 1)	Hypertrichosis was observed in 9 of 20 patients (45%), it resolved in all patients either spontaneously or after cyclosporine tapering. Eleven patients (55%) presented gingival hyperplasia which disappeared in all once cyclosporine dosage was reduced. A significant increase in serum creatinine levels up to 1.2 mg/dL and 0.96 mg/dL was observed in 2 patients (10%), respectively. Neither arterial hypertension nor any other known CSA-related side effects were registered throughout the entire follow-up period
Efe et al. 2018	Serious (NOS 7/9, risk of bias regarding comparab	AIH Patients < 18 years from 13 hospitals in Europe, USA,	MMF (20–40 mg/kg twice daily)	Tacrolimus (0.05–0.1 mg/kg twice daily)	Adverse events	Not serious	Total n=38 MMF group n=18 Tacrolimus group n=20	MMF 8/18 (44.4%) vs. Tacrolimus 12/20 (60%), p= 0.338 None of the tacrolimus-treated patients experienced

	ility domain)	Canada (non-responsive or intolerant to standard therapy).						hypertension or signifcant renal dysfunction. Sollten die Adverse events hier noch näher ausgeführt werden?
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Serious[1]	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⨁⊖⊖⊖	VERY LOW*						

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
**** here defined as disappearance of symptoms, normalization of aminotransferases and gamma glutamyltranspeptidase activities, normalization of IgG levels, negative or < 1:40 autoantibody titre.**
[1] **Serious risk of bias due to missing** adjustment of confounding factors, therefore we downgraded one level.
[2] No direct comparison of the intervention/comparison of interest.
[5] Few patients, however in terms of the underlying rare disease we decided not to downgrade.

U2024_PICO 2.4 AILE

Population: AIH patient without biochemical remission under first-line treatment (azathioprine)
Intervention: Mercaptopurine
Comparison: Mycophenolate mofetil
Outcome: Rate of biochemical remission, Survival OR progression of fibrosis/ Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
Our systematic review did not identify relevant studies investigating the PICO question. An update of the systematic literature search was carried out in May 2024. Thereby no new literature was found for this PICO question.

U2024_PICO 2.5 AILE

Population: AIH patient

Intervention: Monitoring of treatment with azathioprine metabolites (6-TGN and 6-MMP)
Comparison: No monitoring of treatment with azathioprine metabolites (6-TGN and 6-MMP)
Outcome: Rate of biochemical remission OR rate of azathioprine related side effects, Survival OR progression of fibrosis // Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
There is one study available for PICO question 2.5**.** This is the study of Candels et al. 2021 (Retrospective matched cohort study). The study details are shown in the corresponding evidence table.
An update of the systematic literature search was carried out in May 2024. Thereby, the cohort study by Kaps-Kopiec, D. et al. 2023 was identified.
Since the study by Kaps-Kopiec et al. 2023 only examined pediatric patients, we analyzed them separately.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):
Endpoint: Biochemical remission

- There is one observational study available for the outcome 'Biochemical remission'. Since Candels et al. 2021 is an observational study, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
- **Candels et al. 2021** (Retrospective matched cohort study) analyzed the effect of management with thiopurines metabolite levels (personalized medicine) in comparison to management with traditional weight-based dosing without metabolite levels on biochemical response (defined as serum aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and IgG/globulin levels within the normal range) in AIH patients. The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 1 in a narrative approach.
- In conclusion, **Candels et al. 2021** found that patients with metabolite measurements were more likely to maintain biochemical response within 6-months follow-up compared to those without measurements (77% vs. 60%). This remained true with data analysis based on clinicians who measure metabolites and those who do not (BR at 6 months: 84% vs 64%, p = 0.016).
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, imprecision, indirectness or other considerations.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'Biochemical remission' was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 2.5 Outcome "Biochemical remission" (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Candels et al. 2021	Not serious	Patients with AIH in Denmark	Management with thiopurine metabolite levels	Management with traditional weight-based dosing without	Biochemical response (defined as serum aspartate aminotransferase	Not serious	Patients managed with thiopurine metabolite levels:	Patients with metabolite measurements were more likely to maintain BR within 6-month follow-up compared to those without measurements (77% vs. 60% respectively,

			(personalised medicine)	metabolite level	(AST), alanine aminotransferase (ALT) and IgG/globulin levels within the normal range)		n = 109 Patients managed with traditional weight-based dosing without metabolite level n = 105	p = 0.008), despite similar risk profiles between groups. This remained true with data analysis based on clinicians who measure metabolites and those who do not (BR at 6 months: 84% vs. 64%, p = 0.016).
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Biochemical remission	Not serious	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊖⊖	LOW*						

Literature:

- Candels, Lena S. Towards personalised medicine in autoimmune hepatitis: Measurement of thiopurine metabolites results in higher biochemical response rates. Journal of hepatology. 75. . 2021

Footnotes:
***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1]A referral bias exists regarding the study of Candels et al. 2021 in relation to disease severity in this study. In this study, those who had metabolite testing therefore had more severe or difficult-to-treat disease which warranted referral to a specific clinician with disease expertise (MAH). This was evidenced by higher prednisolone doses and number of patients on double/triple immunosuppression in the metabolite group compared to the non-metabolite group. Conversely, patients without metabolite driven care were more likely to have stable disease at the outset, requiring lower corticosteroid doses with more patients on AZA/ MP monotherapy. This may reflect a less aggressive disease phenotype and explain the physician's confidence in not requesting metabolite levels. To counterbalance the existing bias, outcomes based on 1 clinician (MAH) performing metabolite levels and clinicians who never tested metabolite levels were also analysed.

Pediatric Patients
Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Biochemical remission

- There is one observational study available for the outcome 'Biochemical remission'. Since **Kaps-Kopiec et al. 2023** is an observational study, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

- The newly identified cohort study by **Kaps-Kopiec et al. 2023** investigates the relationship between the AZA active metabolite 6-TG and both the biochemical and histological remission outcomes in 44 pediatric AIH patients. In the analyses performed, no significant differences were found between patients in remission and patients not in remission. The authors conclude that there is no statistical relationship between the AZA/6-TG levels of biochemical remission in pediatric patients.

In conclusion, the newly added literature provides only indirect evidence on the existing PICO question, and based on this study no statistically significant effect can be observed.

Due to the indirect evidence provided by Kaps-Kopiec et al. 2023 we downgraded one level due to indirectness. In addition, we downgraded due to imprecision as only 44 patients were analyzed. No downgrades were performed due to heterogeneity, risk of bias or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'Biochemical remission for pediatric patients' was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 2.5 Outcome "Biochemical remission_pediatric population" (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Kaps-Kopiec et al. 2024	Not serious NOS 7/9, Retrospective cohort study	Patients (pediatric) with AIH in Poland, treated with AZA/PRED	6-TG level	-	Biochemical remission, histological remission	Serious	44 pediatric patients; Variant A: 6-TG level measured at the same time as the ALT level	The sample size in variant A was 114 (90 observations in remission and 24 without remission). The correlation of 6-TG and ALT was –0.04 but was not statistically significant (p-value of 0.68). The mean 6-TG was 174.9 pmol/8 × 10^8 RBC in the population with active disease and 218.6 pmol/8 × 10^8 RBC in the population with remission. AUC associated with the ROC curve was 0.62.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Biochemical remission	Not serious	Not serious				Serious[1]	Serious[2]	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

Literature:
Kaps-Kopiec, D. et al. The relationship between 6-thioguanine levels and remission outcomes in children with autoimmune hepatitis. Single center experience. Clin Exp Hepatol. 9. 115-121. 2023

Footnotes:
***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] The newly identified cohort study by Kaps-Kopiec et al. 2023 provides only indirect evidence regarding the PICO questions, therefore we decided to downgrade one level due to indirectness.
[2]Number of analyzed patients is low; therefore, we downgraded one level (imprecision).

U2024_PICO: 2.6 AILE

Population: AIH patient under treatment in biochemical remission
Intervention: Drug withdrawal guided by liver biopsy (histological activity of AIH)
Comparison: Drug withdrawal not guided by liver biopsy
Outcome: Rate of relapse, Elevated liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AST

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The first literature search in 2022 revealed **four** studies available for PICO question **2.6** – the four cohort studies by Ben Merabet 2021, Cavus 2022, Guirguis 2018 and Hartl 2015.
An update of the systematic literature search was carried out in May 2024. Thereby, the retrospective cohort study by Maggiore 2022 was identified.
In contrast to the studies from the first search, Maggiore 2022 analyses the long-term outcome of children with AIH, which is why we have presented the results separately. The newly added results of the Maggiore study are presented first, followed by the results of the adult population that were already analyzed in the initial guideline version.
The study details are shown in the corresponding evidence table.

Pediatric population
Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):
Rate of Relapse:
- The literature search and screening revealed one cohort study analyzing the outcome ‘Relapse rate’.
- The study Maggiore 2022 (retrospective cohort study) analyzed the long-term effect of treatment outcomes of patients with AIH presenting in childhood and the resulting effects of drug withdrawal.
- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table U24_1 in a narrative approach. Because all included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default.

- In conclusion, the study by Maggiore 2022 found no difference regarding relapse rate or time to relapse after drug withdrawal in long-term follow-up (up to 20 years) between both groups. In the first group (children managed before 1981) withdrawal was performed after liver histology with a combination of normal ALT activity and serum gamma globulins. In the second group (ALT activity normal on therapy for at least one year) prednisolone was decreased stepwise over 1 year (controlled by AST check) then stopped, and AZA pursued for 6 months and then stopped if ALT remained normal. Ongoing check of ALT were maintained.
- No downgrades were performed due to Risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'relapse rate' was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table U24_1: Narrative Summary of Findings PICO 2.6 – Relapse rate (critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Maggiore 2022	Not serious (NOS 8/9)	115 children with AIH	Treatment withdrawal before 1981 guided by liver biopsy (type 1)	Treatment withdrawal wo liver biopsy when ALT activity normal on therapy for at least one year (type 2)	Number of Relapse after withdrawal	Not serious	**Medical supervised withdrawal (wd):** total n= 49, type 1 n= 23/65, type 2 n= 26/50	**Relapse after wd:** total n= 25, type 1 n= 10/23, type 2 n= 15/26, p=0.39
Maggiore 2022	Not serious (NOS 8/9)	115 children with AIH	Treatment withdrawal before 1981 guided by liver biopsy (type 1)	Treatment withdrawal wo liver biopsy when ALT activity normal on therapy for at least one year (type 2)	Time to relapse after withdrawal	Not serious	**Medical supervised withdrawal (wd):** total n= 49, type 1 n= 23/65, type 2 n= 26/50	**Time to relapse, median (range):** 5 mo (1.5 mo-20y), type 1 5 months (3 mo - 6.5y), type 2 5 months (1.5 mo-20 y) Relapse after 4 years: total n= 5, type 1 n= 2, type 2 n= 3.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Relapse rate	Not serious	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊖⊖	LOW*						

Reference: Maggiore, G. et al. Long-term outcomes of patients with type 1 or 2 autoimmune hepatitis presenting in childhood. J Hepatol. 78. 979-988. 2023

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Elevated liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AST:

- The literature search and screening revealed one retrospective cohort study analyzing the outcome 'Elevated liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AST' by Maggiore 2022.
- The study Maggiore 2022 (retrospective cohort study) analyzed the long-term effect of treatment outcomes of patients with AIH presenting in childhood and the resulting effects of drug withdrawal. The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table U24_2 in a narrative approach. Because all included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
- In conclusion, in the study by Maggiore 2022, **normalisation of aminotransferases and prothrombin ratio were observed in 93% and 84% of children. In addition,** in multivariate analysis, a significantly better probability of overall survival was associated **with lower serum gamma globulins at diagnosis and a normal prothrombin ratio throughout follow-up**.
- Both evaluations refer to the total population of the study; we do not have a comparison of the two cohorts for this endpoint.
- No downgrades were performed due to risk of bias, inconsistency, imprecision, or indirectness or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'Elevated liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AST' was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖)

Table U24_2: Narrative Summary of Findings PICO 2.6 – Elevated liver enzymes and OR serum transaminases (ALT/AST) (critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Maggiore 2022	Not serious (NOS 8/9)	115 children with AIH	Treatment withdrawal before 1981 guided by liver biopsy (type 1)	Treatment withdrawal wo liver biopsy when ALT activity normal on therapy for at least one year (type 2)	Normalisation of aminotransferase and prothrombin rate	Not serious	**Medical supervised withdrawal (wd):** total n= 49, type 1 n= 23/65, type 2 n= 26/50	**Normalisation of aminotransferases and prothrombin ratio were observed in 93% and 84% of children.**
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Normalization of liver enzymes	Not serious	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊖⊖	LOW*						

Reference: Maggiore, G. et al. Long-term outcomes of patients with type 1 or 2 autoimmune hepatitis presenting in childhood. J Hepatol. 78. 979-988. 2023

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Adverse Events:

- The literature search and screening revealed one retrospective cohort study analyzing the outcome 'Adverse events' by Maggiore 2022.
- The study Maggiore 2022 (retrospective cohort study) analyzed the long-term effect of treatment outcomes of patients with AIH presenting in childhood and the resulting effects of drug withdrawal. The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table U24_2 in a narrative approach. Because all included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
- In conclusion, in the study by Maggiore 2022, gastrointestinal bleeding from varices and the emergence of extrahepatic autoimmune disorders were observed in 10 and 22 patients respectively. 17 of these extrahepatic disorders occurred on immunosuppressive therapy, 4 in patients in remission (6 mo-25y after wd), 1 patient 19 y after liver transplantation.
- The evaluation refers to the total population of the study; we do not have a comparison of the two cohorts for this endpoint.
- No downgrades were performed due to risk of bias, inconsistency, imprecision, or indirectness or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'Adverse events' was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖)

Table U24_2: Narrative Summary of Findings PICO 2.6 – Elevated liver enzymes and OR serum transaminases (ALT/AST) (critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Maggiore 2022	Not serious (NOS 8/9)	115 children with AIH	Treatment withdrawal before 1981 guided by liver biopsy (type 1)	Treatment withdrawal wo liver biopsy when ALT activity normal on therapy for at least one year (type 2)	Adverse events	Not serious	**Medical supervised withdrawal (wd):** total n= 49, type 1 n= 23/65, type 2 n= 26/50	Gastrointestinal bleeding from varices: n= 10 patients Emergence of extrahepatic autoimmune disorders: n= 22 patients
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Not serious	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊖⊖	LOW*						

Reference: Maggiore, G. et al. Long-term outcomes of patients with type 1 or 2 autoimmune hepatitis presenting in childhood. J Hepatol. 78. 979-988. 2023

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

Adult population:
Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):
Rate of Relapse:

- The literature search and screening revealed two cohort studies analyzing the outcome 'Relapse rate'. A third study by Hartl was nominated by guideline expert working members.
  The study Ben Merabet 2021 (retrospective cohort study) analyzed the effect of treatment withdrawal in AIH patients with prolonged biochemical response, a subgroup of which were given biopsies before withdrawal, however no group differences were investigated.
  The study by Cavus 2022 (retrospective cohort study) analyzed the effect of treatment withdrawal of immunosuppressive treatment on risk of relapse. The authors describe a higher relapse rate in the entire group compared to the relapse rate of the group that received biopsies before withdrawal.
  In the study by Hartl 2015 (cohort study) the authors investigated whether patient selection influences relapse rates after treatment withdrawal and found that the relapse rates were similar in the group who had biopsies compared to non-biopsy group.
- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 1 in a narrative approach.
- In conclusion, the study by Cavus 2021 describes a higher relapse rate in the total group compared to the biopsy group, Hartal 2015 does not observe a group difference on relapse based on biopsy. The study by Ben Merabet 2021 does not provide direct evidence to support the results of the other studies.
- We downgraded the quality of evidence due to high risk of bias due to absence of adjustment of confounding factors in the included studies.
- No downgrades were performed due to heterogeneity or imprecision or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'relapse rate' was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 2.6 – Relapse rate (critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Ben Merabet 2021	Serious (NOS 6/9, risk of bias regarding comparability domain)	39 AIH patients from five community hospitals, two private centers in France	Treatment withdrawal guided by liver biopsy	N/A	Probability of relapse	Serious, lacking direct comparison	24/39 had biopsy 21/24 were responders 2/21 relapsed	88% of biopsy were histological responders of which 9% relapse rate
Cavus 2022	Serious (NOS 6/9,	18 AIH patients	Drug withdrawal guided by liver biopsy	Drug withdrawal	Relapse rate	Not serious	4/8 with biopsy 12/18 in entire group	50% with biopsy 67% in entire group

	risk of bias regarding comparability domain)	from a single center database in Instanbul, Turkey		not guided by liver biopsy				
Hartl 2015	Serious (NOS 6/9, risk of bias regarding comparability domain)	28 AIH patients from a single center database in Hamburg	Drug withdrawal guided by liver biopsy	Drug withdrawal not guided by liver biopsy	Relapse rate	Not serious	5/11 with biopsy ?/28	46% relapse rate in biopsy and 46% in non-biopsy group
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Relapse rate	Serious[1]	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

Ben Merabet, Y. et al. Sustained Remission After Treatment Withdrawal in Autoimmune Hepatitis: A Multicenter Retrospective Study. Dig Dis Sci. 66. 2107-2117. 2021.

Çavus, B. et al. Is there any predictor for relapse after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis patients in the real life?. Int J Immunopathol Pharmacol. 36. 3946320221077860. 2022.

Hartl, Johannes. Patient selection based on treatment duration and liver biochemistry increases success rates after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis. Journal of hepatology. 62. . 2015

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] We downgraded for risk of bias, due to 0 stars in the Newcastle-Ottawa comparability domain in all included studies.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Elevated liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AST:

- The literature search and screening revealed one retrospective cohort study analyzing the outcome 'Elevated liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AST' by Giurguis 2018.
- In the study by Giurguis 2018 the authors investigated whether biopsy before treatment withdrawal resulted in increased ALT or AST abnormalities during or post-treatment. The authors did not observe an effect below the $p < 0.05$ threshold, indicating that the observed group differences are not significant.
- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 2 in a narrative approach.

- In conclusion, the study by Giurguis 2018 does not observe a group difference on regarding elevated AST or ALT by performing biopsy during or post treatment.
- We downgraded the level of evidence due to risk of bias since no adjustment of confounding factors was performed in the included study.
- No downgrades were performed due to heterogeneity, imprecision, or indirectness or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'Elevated liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AST' was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 2.6 – Elevated liver enzymes and OR serum transaminases (ALT/AST) (critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Giurguis 2018	Serious (NOS 6/9, risk of bias regarding comparability domain)	34 AIH patients from one center in USA	Treatment withdrawal guided by liver biopsy	Treatment withdrawal without liver biopsy	ALT upper limit of normal: Abnormal (≥45)	Not serious	**During treatment:** no biopsy 6/22 vs. biopsy 1/10 **Post treatment:** no biopsy 5/24 vs. biopsy 3/10	**During treatment:** no biopsy 27.3% vs. biopsy 10%, p = 0.39 **Post treatment:** no biopsy 20.8% vs. biopsy 30%, p = 0.57
Giurguis 2018	Serious (NOS 6/9, risk of bias regarding comparability domain)	34 AIH patients from one center in USA	Treatment withdrawal guided by liver biopsy	Treatment withdrawal without liver biopsy	ALT upper limit of normal: Abnormal (≥90)	Not serious	**During treatment:** no biopsy 1/22 vs. biopsy 0/22 **Post treatment:** no biopsy 1/24 vs. biopsy 1/10	**During treatment:** no biopsy 4,5% vs. biopsy 0%, p = 0.99 **Post treatment:** no biopsy 4.2% vs. biopsy 10%, p = 0.51
Giurguis 2018	Serious (NOS 6/9, risk of bias regarding comparability domain)	34 AIH patients from one center in USA	Treatment withdrawal guided by liver biopsy	Treatment withdrawal without liver biopsy	AST upper limit of normal: Abnormal (≥40)	Not serious	**During treatment:** no biopsy 6/22 vs. biopsy 1/10 **Post treatment:** no biopsy 6/24 vs. biopsy 2/10	**During treatment:** no biopsy 27.3% vs. biopsy 10.0%, p = 0.39 **Post treatment:** no biopsy 25% vs. biopsy 20%, p = 0.75
Giurguis 2018	Serious (NOS 6/9, risk of	34 AIH patients from one	Treatment withdrawal guided by liver biopsy	Treatment withdrawal	AST upper limit of normal:	Not serious	**During treatment:**	**During treatment:**

	bias regarding comparability domain)	center in USA		without liver biopsy	Abnormal (≥80)		no biopsy 2/22 vs. biopsy 0/10 **Post treatment:** no biopsy 3/24 vs. biopsy 1/10	no biopsy 9.1% vs. biopsy 0.0%, p = 0.99 **Post treatment:** no biopsy 12.5% vs. biopsy 10.0% p = 0.99
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Normalization of liver enzymes	Serious[1]	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

Guirguis, J. et al. Well-controlled autoimmune hepatitis treatment withdrawal may be safely accomplished without liver-biopsy guidance. Gastroenterol Rep (Oxf). 6. 284-290. 2018

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] We downgraded for risk of bias, due to 0 stars in the Newcastle-Ottawa comparability domain.

U2024_PICO 2.7 AILE

Population: AIH patient at first diagnosis (treatment naive)
Intervention: Induction of remission with low-dose Prednisolone (≥0.5mg/kg bodyweight)
Comparison: Induction of remission with high-dose Prednisolone (>0.5mg/kg bodyweight)
Outcome: Rate of biochemical remission, Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.

There are three studies available for PICO question 2.7**.** Those are the systematic review and meta-analysis of Zhang et al. 2019 and the individual studies of Pape et al. 2019, a retrospective cohort study and Gordon et al. 2022, a retrospective cohort study. The study details are shown in the corresponding evidence table. An update of the systematic literature search was carried out in May 2024. Thereby no new literature was found for this PICO question.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Biochemical remission rate (Systematic review)

- The literature search and screening revealed the systematic review of Zhang et al. 2019 analyzing the outcome 'rate of biochemical remission'. The review analyzed the effect of high-dose glucocorticoids (60mg/d or 1mg/kg/d) and low-dose glucocorticoids (40 to 50 mg/d or 0.5mg/d) on the rate of biochemical remission in AIH patients. The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 1 in a narrative approach. Since most of the included studies were observational, the quality of evidence was rated as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
- The biochemical remission rate in the high dose group was 0.79 (95% CI 0.72, 0.85) and in the low dose group 0.72 (95% CI 0.65, 0.78). The authors found no statistically significant difference for the results regarding children and adults.
- Since there is no direct comparison for high dose vs. low dose we downgraded for indirectness.
- We downgraded one level due to heterogeneity of the remission rates in both groups (I^2 ≥89% in both analyses).
- No downgrades were performed due to risk of bias, imprecision, or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'biochemical remission rate' of the systematic review of Zhang et al. 2019 was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 1: Summary of Findings Table PICO 2.7 Biochemical remission rate

Quality assessment#							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design#**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Pooled prevalence (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Biochemical remission rate: High dose group (60mg/d or 1mg/kg/d)												
10 studies (1585 participants)	Observational	Not serious	Serious [1]	Serious[2]	Not serious	None	n/a.	n/a.	0.79 (0.72 to 0.85)	n/a.	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
Biochemical remission rate: Low dose group (40 to 50 mg/d or 0.5mg/d)												
15 studies (1720 participants)	RCT + Observational	Not serious	Serious[1]	Serious[2]	Not serious	None	n/a.	n/a.	0.72 (0.65 to 0.78)	n/a.	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL

References: Zhang, Chi Wu, Shan-Shan Dong, Xiao-Qin Wu, Zhao Zhao, Hong Wang, Gui-Qiang eng Meta-Analysis Systematic Review Medicine (Baltimore). 2019 Dec;98(52):e18313. doi: 10.1097/MD.0000000000018313.

Footnotes:
[#] Because most of the included studies were observational studies (only 3 RCTs included), the certainty of evidence was graded as LOW default and then downgraded based on pre-specified criteria.
[1] We downgraded for substantial inconsistency (I^2 ≥89%), which could not be explained through further analyses (subgroup and sensitive analyses)
[2] Indirectness to the PICO question, as the different doses were not compared head-to-head and instead pooled prevalence rates are provided for each dose
Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

Endpoint: Biochemical remission rate (normalization of IgG) (individual studies)

- The literature search and screening revealed one observational study analyzing the outcome 'biochemical remission rate'. The study of Pape et al. 2019 (retrospective cohort study) analyzed the effect of high-dose Prednisolone (≥0.50 mg/kg/day) versus low-dose Prednisolone (<0.50 mg/kg/day) on the rate of biochemical remission in AIH patients. The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 2 in a narrative approach.
- In conclusion, the study of Pape et al. 2019 found that the rate of biochemical remission (normal IgG) by high-dose Prednisolone is similar to the biochemical remission by low-dose Prednisolone after 6 months.
- We downgraded one level due to a wide confidence interval, including positive and negative effects as well (imprecision).
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, indirectness or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'biochemical remission rate' for the individual study was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 2.7 Outcome "Biochemical remission (normal IgG) (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Pape et al. 2019	Not Serious (NOS 8/9)	AIH Patients from 9 European centers	high-dose group: initial Predniso(lo)ne dose ≥0.50 mg/kg/day	low-dose group: <0.50 mg/kg/day	Biochemical remission (normal IgG) **after 6 months**	Not serious	**In remission:** high-dose group: 63.7% (116/182); low-dose group: 60.5% (52/86), p=0.61.	**aOR: 1.05 (95% CI, 0.59–1.86; P = .88)**
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Biochemical	Not Serious	Not serious				Not serious	Serious[1]	None

Remission (normal IgG)					
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*			

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
[1] Wide confidence interval– including positive and negative effects, therefore we downgraded one level.

Endpoint: Biochemical remission rate (Normalization of serum transaminase (ALT/AST)) (individual studies)

- The literature search and screening revealed two observational studies analyzing the outcome 'normalization of serum transaminase (ALT/AST)'. The study of Pape et al. 2019 (retrospective cohort study) analyzed the effect of high-dose Prednisolone (≥0.50 mg/kg/day) versus low-dose Prednisolone (<0.50 mg/kg/day) on the normalization of serum transaminase (ALT/AST) at 6 months and 1 year in AIH patients. The study of Gordon et al 2022 (retrospective cohort study) analyzed the effect of initial treatment with Prednisolone (30 (2-60) mg/day) versus no treatment with Prednisolone on the ALT values at 1, 3, 6 and 12 months in AIH patients. The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 3 in a narrative approach.
- In conclusion, the study of Pape et al. 2019 found that there is no significant difference in the rate of normalization of serum transaminase (ALT/AST) between high-dose Prednisolone and low-dose Prednisolone after 6 and 12 months. Gordon et al 2022 also found, that serum ALT levels had fallen within normal range in 69% and 76% of the patients after 6 and 12 months, respectively.
- We downgraded one level due to a wide confidence interval, including positive and negative effects as well (imprecision).
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, indirectness or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the individual studies for the endpoint 'Biochemical remission rate normalization of serum transaminase (ALT/AST)' was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

In summary, following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'biochemical remission rate' (Systematic review and individual studies) was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 3: Narrative Summary of Findings PICO 2.7 Outcome 'Normalization of serum transaminases (ALT/AST)' (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Gordon et al. 2022	Not serious (NOS 8/9)	AIH Patients from UK	Initial starting dose 30 (2-60) mg/day Prednisolone	No treatment	ALT values (1, 3, 6 and 12 months)	Not Serious[2]	Treated patients, 1098/1186 (93%).	Among treated patients, 1098/1186 (93%) eventually achieved normal serum ALT values after median (range) 2 (0–135) months.

								Subsequently, 354 (32%) had at least one relapse (median 1 (1–6)). However, neither subsequent serum ALT values nor the percentage of patients attaining normal values after 3, 6 and 12 months showed links with initial dose.
Pape et al. 2019	Not Serious (NOS 8/9)	AIH Patients from 9 European centers	high-dose group: initial Predniso(lo)ne dose ≥0.50 mg/kg/day	low-dose group: <0.50 mg/kg/day	Normalization of Serum Transaminase (ALT/AST) **at 6 months**	Not serious	high-dose group: 70.5% (n = 198/281); low-dose group: 64.7% (110/170), p= 0.20.	**aOR: 1.21 (95% CI, 0.78–1.87; P = .38)**
Pape et al. 2019	Not Serious (NOS 8/9)	AIH Patients from 9 European centers	high-dose group: initial Predniso(lo)ne dose ≥0.50 mg/kg/day	low-dose group: <0.50 mg/kg/day	Normalization of Serum Transaminase (ALT/AST) **at 1 year**	Not serious	high-dose group: 76.2%; low-dose group: 77.6%; p= 0.77 (data available for 357 patients)	**aOR: 0.87 (95% CI, 0.50–1.50; P = .61)**
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Normalization of ALT/AST	Not serious	Not serious				Not serious	Serious[1]	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
[1] Wide confidence interval– including positive and negative effects, therefore we downgraded one step
[2] Intervention/comparator dissimilarity could be a kind of indirectness. As the mentioned effects are similar to the effects to the other comparisons, we didn't downgrade here.

Endpoint: Death / liver transplantation (Systematic review)

- The literature search and screening revealed the systematic review of Zhang et al. 2019 analyzing the outcome 'death / liver transplantation'. The review analyzed the effect of high-dose glucocorticoids (60mg/d or 1mg/kg/d) and low-dose glucocorticoids (40 to 50 mg/d or 0.5mg/d) on the endpoint death or liver transplantation in AIH patients. The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 4 in a narrative approach. Since most of the included studies were observational, the quality of evidence was rated as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
- The endpoint event incidence in the high dose group was 0.03 (95% CI 0.02, 0.04) and in the low dose group 0.01 (95% CI 0.00, 0.01). The authors found no statistically significant difference for the results regarding children and adults.
- Since there is no direct comparison for high dose vs. low dose we downgraded for indirectness.
- No downgrades were performed due to risk of bias, imprecision, inconsistency or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'death / liver transplantation' of the systematic review of Zhang et al. 2019 was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 4: Summary of Findings Table PICO 2.7 Outcome Death / liver transplantation

Quality assessment[#]							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design[#]**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Endpoint event incidence (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Death / liver transplantation: High dose group (60mg/d or 1mg/kg/d)												
10 studies (1585 participants)	Observational	Not serious	Not serious	Serious[1]	Not serious	None	n/a.	n/a.	0.03 (95% CI 0.02, 0.04)	n/a.	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
Death / liver transplantation: Low dose group (40 to 50 mg/d or 0.5mg/d)												
15 studies (1720 participants)	RCT + Observational	Not serious	Not serious	Serious[1]	Not serious	None	n/a.	n/a.	0.01 (95% CI 0.00, 0.01)	n/a.	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL

References: Zhang, Chi Wu, Shan-Shan Dong, Xiao-Qin Wu, Zhao Zhao, Hong Wang, Gui-Qiang eng Meta-Analysis Systematic Review Medicine (Baltimore). 2019 Dec;98(52):e18313. doi: 10.1097/MD.0000000000018313.

Footnotes:
[#] Because most of the included studies were observational studies (only 3 RCTs included), the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
[1] Indirectness to the PICO question, as the different doses were not compared head-to-head and instead pooled prevalence rates are provided for each dose
Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

Endpoint: Death / liver transplantation (individual studies)

- The literature search and screening revealed one observational study analyzing the outcome 'death / liver transplantation'. The study of Gordon et al 2022 (retrospective cohort study) analyzed the rate of adverse events after ≤ or >0.5 mg/kg/day Prednisolone resp. ≤ or >35 mg Prednisolone/day in AIH patients. The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 5 in a narrative approach.
- In conclusion, the study of Gordon et al 2022 found a **significant** increase in all-cause death after initially high-dose Prednisolone (>35 mg/day or >0.5 mg/kg/day) compared to patients with < 0.5 mg/kg/day Prednisolone.
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, imprecision, indirectness or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'all-cause death' for the individual study was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

The systematic review included more studies and participants. Therefore, we see the focus on the systematic review. Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'death / liver transplantation' (Systematic review and individual studies) was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 5: Narrative Summary of Findings PICO 2.7 Outcome Death / Liver transplantation (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Gordon et al. 2022	Not serious (NOS 8/9)	AIH Patients from UK	initially receiving >35 mg/day or >0.5 mg/kg/day Prednisolone	< 0.5 mg/kg/day Prednisolone	All-cause death	Not serious	All patients N= 1267 ≤ or >0.5 mg/kg/day: n= 710 ≤ or >35 mg/day: n = 1084	≤ or >0.5 mg/kg/day: **HR 2.59 (1.39–4.84), p =.001** ≤ or >35 mg/day: **HR 2.22 (1.48–3.31) p = .005**
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**

Death / Liver transplantation	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊖⊖	LOW*			

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

Endpoint: Adverse events (Systematic review)

- The literature search and screening revealed the systematic review of Zhang et al. 2019 analyzing the outcome 'adverse events'. The review analyzed the effect of high-dose glucocorticoids (60mg/d or 1mg/kg/d) and low-dose glucocorticoids (40 to 50 mg/d or 0.5mg/d) on the rate of biochemical remission in AIH patients. The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 6 in a narrative approach. Since most of the included studies were observational, the quality of evidence was rated as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
- The glucocorticoid side effect rate in the high dose group was 0.42 [95% CI 0.30, 0.53] and in the low dose group 0.39 [95% CI 0.15, 0.63].
- Since there is no direct comparison for high dose vs. low dose we downgraded for indirectness.
- Substantial heterogeneity was found for both analyses, therefore we downgraded for inconsistency.
- No downgrades were performed due to risk of bias, imprecision or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'adverse events' of the systematic review of Zhang et al. 2019 was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 6: Summary of Findings Table PICO 2.7 Outcome Adverse events

Quality assessment#							**No. of patients**		**Effect**		**Quality**	**Importance**
No. of studies	**Study design#**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Glucocorticoid side effect rate (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Adverse events: High dose group (60mg/d or 1mg/kg/d)												

3 studies (1228)	Observational	Not serious	Serious[1]	Serious[1]	Not serious	None	n/a.	n/a.	0.42 (0.30 to 0.53)	n/a.	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
Adverse events: Low dose group (40 to 50 mg/d or 0.5mg/d)												
5 studies (403 participants)	RCT + Observational	Not serious	Serious[1]	Serious[1]	Not serious	None	n/a.	n/a.	0.39 (0.15 to 0.63)	n/a.	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL

References: Zhang, Chi Wu, Shan-Shan Dong, Xiao-Qin Wu, Zhao Zhao, Hong Wang, Gui-Qiang eng Meta-Analysis Systematic Review Medicine (Baltimore). 2019 Dec;98(52):e18313. doi: 10.1097/MD.0000000000018313.

Footnotes:

[#] Because most of the included studies were observational studies (only 3 RCTs included), the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] Indirectness to the PICO question, as the different doses were not compared head-to-head and instead pooled prevalence rates are provided for each dose. Therefore, we downgraded one level.

[2] Substantial heterogeneity was found in both analyses (high dose group I^2 = 79,8%, low dose group I^2 = 96,8%). Therefore, we downgraded one level.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

Endpoint: Adverse events (individual studies)

- The literature search and screening revealed two observational studies analyzing the outcome 'adverse events'. The study of Pape et al. 2019 (retrospective cohort study) analyzed the adverse event rate after high-dose Prednisolone (≥0.50 mg/kg/day) versus low-dose Prednisolone (<0.50 mg/kg/day). The study of Gordon et al 2022 (retrospective cohort study) analyzed the rate of adverse events after ≤ or >0.5 mg/kg/day Prednisolone resp. ≤ or >35 mg Prednisolone/day in AIH patients. The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 7 in a narrative approach.
- In conclusion, the study of Pape et al. 2019 found a **similar** rate of experienced steroid-related side effects between high-dose prednisolone and low-dose prednisolone. Gordon et al 2022 found that the rate of new onset of diabetes mellitus **is higher** in patients initially receiving >35 mg/day Prednisolone compared to those receiving ≤35 mg/day.
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, imprecision, indirectness or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'adverse events' for the individual studies was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Since the two observational studies report different outcomes (onset of diabetes mellitus and steroid specific side effects), we see the focus of the evidence with the systematic review/meta-analysis. Therefore, following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'adverse events' (Systematic review and individual studies) was rated as VERY LOW (⨁⊖⊖⊖).

Table 7: Narrative Summary of Findings PICO 2.7 Outcome Adverse events (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Gordon et al. 2022	Not serious (NOS 8/9)	AIH Patients from UK	initially receiving >35 mg/day Prednisolone	receiving ≤35 mg/day Prednisolone	Adverse events_rate of new onset diabetes mellitus (NODM)	Not serious	>35 mg/day n = 434/1267 ≤35 mg/day n = 655/1267	Rate of NODM was 4.4% overall, after 5 (1–94) months, and was higher in those initially receiving >35 mg Prednisolone/day compared to those receiving ≤35 mg/day **6.5% vs. 3.5% p = .03 χ2**.
Pape et al. 2019	Not Serious (NOS 8/9)	AIH Patients from 9 European centers	high-dose group: initial predniso(lo)ne dose ≥0.50 mg/kg/day	low-dose group: <0.50 mg/kg/day	Adverse events	Not serious	high-dose group: 281/451 (62.3%) low-dose group: 170 (37.7%).	18.8% of patients in the low-dose group experienced steroid-related side effects during the first year of therapy compared with 21.3% of patients in the high-dose group; p=0.56. **18.1% vs. 21.3%, p=.56**
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Not serious	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⨁⨁⊖⊖	LOW*						

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

U2024_PICO 2.8 AILE

Population: AIH OR PBC OR PSC patient
Intervention: (Additional) Silibinin (INN) = silybin = silymarin = milk thistle
Comparison: No treatment or standard treatment
Outcome: Transplant-free survival OR progression of fibrosis, Normalization of liver enzymes

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
Our systematic review did not identify relevant studies investigating the PICO question. An update of the systematic literature search was carried out in May 2024. Thereby no new literature was found for this PICO question.

U2024_PICO 2.9 AILE

Adult Patients*

Population: AIH patient (Adults)
Intervention: Steroid-based treatment
Comparison: No steroid-based treatment
Outcome: Quality of life OR prevalence of depression

*The results for children and adolescents were presented separately.

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
There are six studies available for PICO question 2.9**.** Those are the studies of Janik et al. 2019 (Cross-Sectional Study), Michel et al. 2021 (Prospective cohort study), Schramm et al. 2014 (Cross-Sectional study), Sockalingam et al. 2012 (Cross-Sectional study), Takahashi et al. 2018 (Cross-Sectional study) and Wong et al. 2018 (Cross-sectional study). The studies of Michel et al. 2021, Schramm et al. 2014 and Sockalingam et al. 2012 were provided by the clinical experts after the systematic literature search. An update of the systematic literature search was carried out in May 2024. Thereby no new literature was found for this PICO question.

The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):
Endpoint: Quality of Life

- There are four observational studies available for the outcome ‘Quality of life’. Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
  The study of Janik et al. 2019 (Cross-sectional study) analyzed the effect of treatment with Budesonide in comparison to treatment with Prednisone on the health-related quality of life in AIH patients. Michel et al. 2021 (Prospective cohort study) analyzed the effect of treatment with steroids in comparison to Azathioprine monotherapy on the health-related quality of life in AIH patients. Furthermore, the study of Takashi et al. 2018 (Cross-sectional study)

investigated the effect of treatment with Prednisolone in comparison to no treatment with Prednisolone on health-related quality of life in AIH patients. Additionally, Wong et al. 2018 (Cross-sectional study) analyzed the effect of treatment with corticosteroids in comparison to no treatment with corticosteroids on health-related quality of life in AIH patients.

- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 1 in a narrative approach.
- In conclusion, the studies by Takashi et al. 2018 and Wong et al. 2018, which include most subjects, both show a significant effect of treatment with steroids compared with treatment with no steroids on domains of different questionnaires for assessing the outcome health-related quality of life.
  Takashi et al. 2018 found that the worry domain of CLDQ was significantly higher in the patients with AIH treated with prednisolone than in those who did not receive prednisolone. Moreover, the dosage of prednisolone was negatively correlated with the worry domain score. Prednisolone treatment was not associated with the scores of SF-36 among the patients with AIH. Wong et al. 2018 found that corticosteroid use was significantly associated with lower Utility index value on the EQ-5D-5L and this was irrespective of being on low-dose corticosteroids (<10 mg prednisolone or <6 mg budesonide per day) or high-dose corticosteroids (≥prednisolone 10 mg or ≥6 mg budesonide per day). Corticosteroid use was associated with increased problems in the mobility and usual activities and anxiety/depression domain. They did not find evidence of an association between corticosteroid use and the selfcare or pain/discomfort domains. Regarding the other additional health-related quality of life measures (FIS, CFQ, HADS-A and HADS-D) only the association between corticosteroid use and FIS reached statistical significance. Janik et al. 2019 found a higher score on the role physical and physical component score domains of the SF-36 of patients treated with Budesonide in comparison to Prednisone. The study of Michel et al. 2021 found no significant difference between patients receiving steroids vs. no steroids on CLDQ and EQ-5D-5L but this could be due to the small number of patients included in this study.
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, imprecision, indirectness or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'Quality of Life' was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 2.9 Outcome "Quality of Life" (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Janik et al. 2019	Serious (no adjustment of confounders)	Patients with AIH in Poland	Treatment with Budesonide	Treatment with Prednisone	Health related Quality of life (measured via SF-36)	Serious	Patients treated with Budesonide: n = 13 Patients treated with Prednisone: n = 77	Budesonide vs. Prednisone domains of SF-36 QoI Role Physical 81 ± 32 vs 57 ± 42; p = 0.058 Physical Component Score 74 ± 21 vs 62 ± 22; p = 0.078. Other domains not significant.
Michel et al. 2021	Not serious	Patients with AIH in Germany	Treatment with steroids	Azathioprine monotherapy	Health related quality of life (measured with	Not serious	Patients treated with steroids:	No significant difference between patients receiving steroids vs. no steroids in univariate analysis:

					CLDQ and EQ-5D-5L)		n = 67 Patients treated with Azathioprine monotherapy: n = 42	 CLDQ total value Steroids: beta − 0.09 (95% CI − 0.28, 0.10), p = 0.33 Azathioprine monotherapy: beta 0.03 (95% CI − 0.16, 0.22) p = 0.75 EQ-5D-5L UI value Steroids: beta − 0.14 (95% CI − 0.33, 0.05), p = 0.14 Azathioprine monotherapy: beta 0.10 (95% CI − 0.08, 0.29), p = 0.28
Takashi et al. 2018	Serious (assessment of the exposure)	Patients with AIH in Japan	Treatment with Prednisolone	No treatment with Prednisolone	Health related quality of life (CLDQ and SF-36)	Not serious	Patients treated with Prednisolone: n = 187 Overall number of AIH patients included in this study: 265	CLDQ Overall Score OR 1.37 (0.80–2.35), p = 0.248 CLDQ domain scores The adjusted OR of the worry domain was significantly higher in the patients with AIH treated with prednisolone (OR 1.79, P = 0.038) than in those who did not receive prednisolone. Moreover, the dosage of prednisolone was negatively correlated with the worry domain score (rs = -0.13, P = 0.026) SF-36 scale and summary scores Prednisolone treatment was not associated with the scores of SF-36 among the patients with AIH.
Wong et al. 2018	Not serious	Patients with AIH in the United Kingdom	Treatment with Corticosteroids	No treatment with Corticosteroids	Health-related quality of life and symptom impact information was collected using patient-reported EQ-5D-5L, FIS, CFQ and HADS tools.	Not serious	Patients treated with Corticosteroids: n = 545 Overall number of AIH patients	EQ-5D-5L Utility Index Value We found that corticosteroid use was significantly associated with lower UI (β = -0.030, P = 0.006) and this was irrespective of being on low-dose corticosteroids (<10 mg prednisolone or <6 mg budesonide per day) or high-dose corticosteroids (≥prednisolone 10 mg or ≥6 mg budesonide per day).

							included in this study: 990	<u>EQ-5DL domains:</u> Corticosteroid use was associated with increased problems in the mobility (β = 0.307, P = 0.026) and usual activities (β = 0.426, P = 0.002), anxiety/depression domain (β = 0.267, P = 0.043). We did not find evidence of an association between corticosteroid use and the selfcare or pain/discomfort domains. <u>Additional HRQOL measures (FIS, CFQ, HADS-A and HADS-D):</u> Impaired HRQOL for corticosteroid users with respect to all HRQOL measures, with the association between corticosteroid use and FIS (β = 9.50, P <0.001) reaching statistical significance.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Quality of life	Not Serious[1]	Not serious[2]				Not serious[3]	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊖⊖	LOW*						

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
[1] Janik et al. has a risk of bias regarding adjustment of confounding factors and Takashi et al. 2018 has as risk of bias due to assessment of the exposure by self-reports of patients. However, the study of Michel et al. 2021 and Wong et al. 2018 had a low risk of bias and included more patients, therefore we decided not to downgrade because of risk of bias.
[2] The studies by Takashi et al. 2018 and Wong et al. 2018, which include most subjects, both show a significant effect of treatment with steroids compared with treatment with no steroids on the outcome health-related quality of life. The study by Michel et al. 2021, which includes relatively few patients, shows no significant effect. We chose not to downgrade for heterogeneity.
[3] We found indirectness to the PICO question for Janik et al. 2019 because this study compared two steroids and therefore the comparison group differed from the PICO question. However, because the Janik et al. 2019 study includes few patients and the remaining studies matched the PICO question, we did not downgrade for indirectness.

Endpoint: Depression

- The literature search and screening revealed three observational studies analyzing the outcome 'Depression'. Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
  The study of Schramm et al. 2014 (Cross-sectional study) analyzed the effect of treatment with Prednisolone versus any immunosuppression without

Prednisolone on depressive symptoms measured with PHQ-9 questionnaire in AIH patients. The study of Sockalinga et al. 2012 (Cross-sectional study) analyzed the effect of treatment with Prednisone versus no treatment with Prednisone on depressive symptoms also measured with PHQ-9 in AIH patients. In addition, the study of Wong et al. 2018 analyzed the effect of treatment with corticosteroids on HADS-Depression score as well as on EQ-5DL anxiety /depression domain. The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 2 in a narrative approach.

- In conclusion, the study of Schramm et al. found that there is a significant association between depressive symptoms and steroid treatment. However, Sockalinga et al. found no significant difference in PHQ-9 scores for patients on Prednisone therapy compared to those not treated with Prednisone. Wong et al. 2018 found no significant difference in HADS-Depression score, but a significant effect on the EQ-5DL anxiety/depression domain for patients treated with corticosteroids compared to those not treated with corticosteroids. In discussion with the clinical experts, no downgrade was done for heterogeneity, as the observed heterogeneity seems explainable due to the variety of different questionnaires used to measure the outcome.
- The included studies measure the outcome depressive symptoms, which is somewhat indirect to the outcome of interest "prevalence of depression". In consultation with the clinical experts, we decided not to downgrade due to indirectness, as indirectness was to be expected for this outcome due to the different measurement methods.
- No downgrades were performed due to risk of bias, imprecision, or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'Depression' was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 2.7 Outcome 'Depression' (Critical Outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Schramm et al. 2014	Not serious	Patients with AIH in Germany	Treatment with Prednisolone	Any immuno-suppression without prednisolone	Depressive symptoms (PHQ-9)	Not serious	Treatment with prednisolone: n = 51 Any immune suppression without prednisolone: N = 41	Significant association between depressive symptoms and steroid treatment (standardized beta = 0.26, p = 0.014).
Sockalingam et al. 2012	Serious (no adjustment of confounding factors)	Patients with AIH in Canada	Treatment with Prednisone	No treatment with Prednisolone	Depressive symptoms (PHQ-9)	Not serious	Treatment with prednisone: n = 31 Patients included in this study: n = 52	There was no significant difference in PHQ9 (U = 425, p = 0.062) scores for patients on Prednisone therapy as compared to those not treated with prednisone. However, patients screening positive on the PHQ9 (score >10) had a significantly higher mean prednisone dose

								compared to those patients not screening positive (score <10) (7.88 ± 5.98 mg vs. 3.72 ± 4.98 mg, p = 0.04).
Wong et al. 2018	Not serious	Patients with AIH in the United Kingdom	Treatment with Corticosteroids	No treatment with Corticosteroids	Hospital Anxiety Depression Scale [HADS-D], EQ-5DL anxiety/depression domain	Not serious	Patients treated with Corticosteroids: n = 545 Overall number of AIH patients included in this study: 990	Hospital Anxiety Depression Scale [HADS-D] Beta 0.327 (-0.059, 0.713), p = 0.096 EQ-5DL domains: anxiety/depression domain (β = 0.267(0.009, 0.525), P = 0.043).
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Depressive symptoms	Not serious[1]	Not serious[2]				Not serious[3]	Not serious	None
GRADE	⨁⨁⊖⊖	LOW*						

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
[1] Sockalinga et al. has a risk of bias regarding adjustment of confounding factors. However, the study of Schramm et al. 2012 and Wong et al. 2018 had a low risk of bias and included more patients, therefore we decided not to downgrade because of risk of bias.
[2] Schramm et al. found a significant association between depressive symptoms and steroid treatment. Sockalinga et al. 2012 and Wong et al. 2018 found no significant association between prednisone treatment and depressive symptoms. In discussion with the clinical experts, no downgrade was done due to heterogeneity, as this seems explainable due to the variety of different questionnaires used to measure the outcome.
[3]The included studies measure the outcome depressive symptoms, which is somewhat indirect to the outcome of interest "prevalence of depression". In consultation with the clinical experts, we decided not to downgrade due to indirectness, as indirectness was to be expected for this outcome due to the different measurement methods.

PICO 2.9 AILE Children and Adolescents

Population: AIH patient (children and adolescents)
Intervention: Steroid-based treatment
Comparison: No steroid-based treatment
Outcome: Quality of life OR prevalence of depression

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.

There is one study available for PICO question 2.9**.** This is the study of Bozzini et al. 2019 (Cross-sectional study).

The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Quality of Life

- The literature search and screening revealed one observational study analyzing the outcome 'Quality of Life'. Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
  The study of Bozzini et al. 2019 (Cross-sectional study) analyzed the effect of higher dose Prednisone in comparison to lower dose Prednisone on the health-related quality of life in AIH patients aged 5 to 18 years. The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 1 in a narrative approach.
- In conclusion, the study of Bozzini et al. 2019 found that the physical score was significantly lower in patients treated with higher Prednisone dose in comparison to patients treated with lower Prednisone dose. No differences were observed in the physical, emotional, social, school, or total scores between prednisone dose groups based on parental reports.
- We downgraded due to risk of bias and indirectness.
- No downgrades were performed due heterogeneity, imprecision, or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'Quality of Life' was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 2.9 Outcome "Quality of Life" (Critical Outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Bozzini et al. 2019	Serious (no adjustment of confounders) [1]	Patients with AIH between 5 and 18 years in Brazil	Prednisone (<0.16 mg/kg/day) (Group A)	Prednisone (≥0.16 mg/kg/day) (Group B)	Health-related quality of life measured with PedsQL 4.0	Serious[2]	Prednisone (<0.16 mg/kg/day): n = 37 Prednisone (≥0.16 mg/kg/day) n = 38	Physical score was significantly lower in group B (Group A 87.5 [50 - 100] vs. Group B 75 [15.63 - 100], p = 0.006). No differences were observed in the physical, emotional, social, school, or total scores between prednisone dose groups based on parental reports.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Quality of life	Serious	Not serious				Serious	Not serious	None

GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*			

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
[1] Bozzini et al. 2019 has a risk of bias due to lack of adjustment of confounders. Therefore, we decided to downgrade one level.
[2] We found indirectness to the PICO question for Bozzini et al. 2019 because this study compared two different doses of Prednisone and therefore the comparison group differs from the PICO question.

U2024_PICO 2.11 AILE (New PICO)

Population: AIH patient, treatment-naive
Intervention: Azathioprine
Comparison: Mycophenolat mofetil
Outcome: Rate of biochemical remission OR rate of side effects

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed the systematic review and meta-analysis of Yu et al. 2019 as well as the individual studies of Dalekos et al. 2022 (cohort study), Dalekos et al. 2021 (cohort study) and Snijders et al. 2024 (RCT).
The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):
Endpoint Biochemical remission

- Yu et al. 2019 analyzed the effect of Mycophenolate mofetil (MMF) + Prednisolone in comparison to Azathioprine (AZA) + Prednisolone in patients with autoimmune hepatitis (AIH). The authors included 7 observational studies with 583 patients in their analyses. The authors of the meta-analysis did not perform a risk-of-bias assessment. Therefore, the studies included in the meta-analysis were assessed for risk of bias. The results can be found in Table 1.
- As specified in the Summary of Findings (SoF)-table 1, statistically significant decreased aminotransferase levels as well as IgG levels were noticed for patients treated with Prednisolone + MMF in comparison to Prednisolone + AZA.
- In addition to the meta-analysis of Yu et al. 2019 we identified the RCT of Snijders et al. 2024 as well as the cohort studies of Dalekos et al. 2021 and Dalekos et al. 2022.
- Snijders et al. 2024 analyzed the effect of MMF + prednisolone in comparison to AZA + prednisolone over a 24-week in 70 treatment-naïve patients with AIH. Biochemical remission was met in 56.4% and 29.0% of patients assigned to the MMF group and the AZA group, respectively. The MMF group also exhibited higher complete biochemical response rates at 6 months.
- Dalekos et al. 2021 analyzed combination therapy with Prednisolone and MMF in comparison prednisolone + AZA for at least 3 years in treatment-naïve AIH patients. In summary 64 patients were included for the outcome complete biochemical response (CBR) defined as normal transaminases and IgG.

The CBR rates in patients on MMF and AZA at 6 and 12 months did not differ. However, CBR at last follow-up (39 (7–70) months) was significantly higher in the MMF group compared to the AZA group.

- Dalekos et al. 2022 analyzed Prednisolone in combination with AZA in comparison to prednisolone in combination with MMF and included 247 treatment-naïve patients with AIH. CBR at 6 months was not significantly different between the groups. CBR at 12 months and at the end of the follow-up period (57 (2–250) months) was significantly higher in the MMF group than in the AZA group.
- In summary all studies demonstrated a higher biochemical remission rate for treatment with MMF + Prednisolone compared to AZA + Prednisolone.
- Since the majority of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see table 1).
- It is unclear whether only treatment-naïve patients are included in the meta-analysis of Yu et al. 2019. This may be an indirectness to the population of this PICO question. However, we decided not to downgrade as the remaining studies included treatment-naïve patients.
- We noted a risk of bias in three of the cohort studies included in the meta-analysis of Yu et al. 2019 with regard to the lack of adjustment for confounders. However, we decided not to downgrade as the remaining studies showed a low risk of bias.
- No downgrades were performed due to inconsistency, imprecision or other considerations.

- **Consequently, we rated the quality of evidence for the Outcome 'Biochemical remission' as LOW (⊕⊕⊖⊖).**

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 2.11 Outcome "Biochemical remission"

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effect
			Population	Intervention	Comparison	Outcome	
Yu et al. 2019	Systematic review of cohort studies	Baven-Pronk 2011: Serious (0 stars in comparability domain) Efe 2017: Not serious (7/9 stars) Efe 2018: Serious (0 stars comparability domain) Hlvko 2008: Not serious (7/9 stars) Sharzehi 2010: Serious (0 stars	Patients with autoimmune hepatitis (AIH) (n = 583)	Mycophenolate mofetil (MMF) + Prednisolone (dose not specified)	Standard treatment (Prednisolone + AZA)	Remission rate of the aminotransferase level, remission rate of the IgG level	<u>Decreased aminotransferase levels</u> Statistical significant decreased aminotransferase levels for patients treated with Pred + MMF in comparison to Pred + AZA (OR 1.49; 95% CI 1.02 – 2.18, p = 0.04, I2 = 49%). <u>Decreased IgG levels</u> Statistical significant decreased IgG levels for patients treated with Pred + MMF in comparison to Pred + AZA (OR 1.87; 95% CI 1.21 – 2.88, p = 0.005, I2 = 0%).

		comparability domain) Zachou 2016: Not serious (9/9 stars)					
Snijders et al. 2024	RCT	Not serious (Low risk of bias)	Treatment naïve patients with AIH (n = 70)	MMF 1,000 mg/day (2 × 500 mg daily) for the first 2 weeks and 2,000 mg/day (2 × 1000 mg daily) thereafter until the end of the study + prednisolone (40 mg/day (patients with a weight of less than 80 kg) or 60 mg/day (patients with a weight of 80 kg or more) at week 0) (n = 39)	Azathioprine (dosage of 50 mg/day for the first 2 weeks and 100 mg/day) subsequently + prednisolone (40 mg/day (patients with a weight of less than 80 kg) or 60 mg/day (patients with a weight of 80 kg or more) at week 0) over a 24-week period (n = 31)	Biochemical remission defined as normalisation of serum levels of alanine aminotransferase and IgG after 24 weeks of treatment over a 24-week period	**<u>Biochemical remission at 24 weeks</u>** The primary endpoint was met in 56.4% (22/39) and 29.0% (9/31) of patients assigned to the MMF group and the azathioprine group, respectively (difference, 27.4 percentage points; 95% CI 4.0 to 46.7; p = 0.022). **<u>Complete biochemical remission (normalisation of ALT, AST, and IgG) at 6 months</u>** The MMF group exhibited higher complete biochemical response rates at 6 months (72.2% (26/39) vs. 32.3% (10/31) a difference of 39.9 percentage points (95% CI 16.4 to 57.8; p = 0.004)
Dalekos et al. 2021	Cohort study	Not serious (NOS 8/9 stars)	Treatment-naive adult AIH patients (≥16 years) (overall n = 64)	Combination therapy with prednisolone 0.5–1 mg/kg/day and MMF 1.5–2 g/day (n = 32)	The same prednisolone dose and AZA 1–2 mg/kg/day for at least 3 years (n = 32)	CBR (normal transaminases and IgG) at 6 and 12 months after treatment initiation and at the end of follow-up (39 (7–70) months)	In ITT analysis, the **CBR rates in patients on MMF and AZA at 6 and 12 months did not differ** [6 months: 30/32 (93.8%) vs. 26/32 (81%) and 12 months: 30/32 (93.8%) vs. 25/32 (78%), respectively]. However, **CBR at last follow-up was significantly higher in the MMF group (31/32; 97%) compared to the AZA group** (22/32; 68.8%; p = 0.003). Moreover, after using the binary logistic

							regression model considering the type of treatment (MMF vs. AZA) and the propensity score, treatment with MMF proved to be significantly associated with CBR at the end of follow-up compared to standard treatment [odds ratio (OR) 11.259; 95% CI: 1.3–97.4, p = 0.028]
Dalekos et al. 2022	Cohort study	Not serious (NOS 8/9 stars)	Treatment-naïve adult individuals with AIH (>−16 years) (n = 247)	Prednisolone (0.5–1 mg/kg/day) at the same dose in combination with AZA 1–2 mg/kg/day (n = 64)	Prednisolone (0.5–1 mg/kg/day) at the same dose in combination with MMF 1.5–2 g/day (n = 183)	complete biochemical response (CBR) rates at 6 months, 12 months, and the end of follow-up (57 (2–250) months)	**CBR at 6 months was not significantly different** between the groups (84% (158/188) vs. 83% (39/47), p = 1). **CBR at 12 months was significantly higher in the MMF group than in the AZA group** (86.3 % (157/182) vs. 71.8% (28/39), p < 0.05) **CBR at the end of follow-up was significantly higher in the MMF group than in the AZA grou**p (96.4% (186/193) vs. 87.2% (41/47); p = 0.03)

Overall GRADE appraisal					
Outcome	**Overall risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**
Biochemical remission	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious
GRADE Quality of Evidence*: LOW (⊕⊕⊖⊖)					

References:

- **Yu ZJ, Zhang LL, Huang TT, Zhu JS, He ZB. Comparison of mycophenolate mofetil with standard treatment for autoimmune hepatitis: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2019 Jul;31(7):873-877. doi: 10.1097/MEG.0000000000001367. PMID: 31150366.**
  - **Baven-Pronk AM, Coenraad MJ, van Buuren HR, de Man RA, van Erpecum KJ, Lamers MM, Drenth JP, van den Berg AP, Beuers UH, den Ouden J, Koek GH, van Nieuwkerk CM, Bouma G, Brouwer JT, van Hoek B. The role of mycophenolate mofetil in the management of**

autoimmune hepatitis and overlap syndromes. Aliment Pharmacol Ther. 2011 Aug;34(3):335-43. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04727.x. Epub 2011 Jun 12. PMID: 21668459.

- Efe C, Hagström H, Ytting H, Bhanji RA, Müller NF, Wang Q, Purnak T, Muratori L, Werner M, Marschall HU, Muratori P, Gunşar F, Klintman D, Parés A, Heurgué-Berlot A, Schiano TD, Cengiz M, May-Sien Tana M, Ma X, Montano-Loza AJ, Berg T, Verma S, Larsen FS, Ozaslan E, Heneghan MA, Yoshida EM, Wahlin S. Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil and Tacrolimus as Second-line Therapy for Patients With Autoimmune Hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017 Dec;15(12):1950-1956.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.001. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28603052.
- Efe C, Taii HA, Ytting H, Aehling N, Bhanji RA, Hagström H, Purnak T, Muratori L, Werner M, Muratori P, Klintman D, Schiano TD, Montano-Loza AJ, Berg T, Larsen FS, Alkhouri N, Ozaslan E, Heneghan MA, Yoshida EM, Wahlin S. Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil as Second-Line Therapies for Pediatric Patients with Autoimmune Hepatitis. Dig Dis Sci. 2018 May;63(5):1348-1354. doi: 10.1007/s10620-018-5011-x. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29569003.
- Hlivko JT, Shiffman ML, Stravitz RT, Luketic VA, Sanyal AJ, Fuchs M, Sterling RK. A single center review of the use of mycophenolate mofetil in the treatment of autoimmune hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 Sep;6(9):1036-40. doi: 10.1016/j.cgh.2008.04.006. Epub 2008 Jun 30. PMID: 18586559.
- Sharzehi K, Huang MA, Schreibman IR, Brown KA. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory or intolerant to conventional therapy. Can J Gastroenterol. 2010 Oct;24(10):588-92. doi: 10.1155/2010/891252. PMID: 21037986; PMCID: PMC2975470.
- Zachou K, Gatselis NK, Arvaniti P, Gabeta S, Rigopoulou EI, Koukoulis GK, Dalekos GN. A real-world study focused on the long-term efficacy of mycophenolate mofetil as first-line treatment of autoimmune hepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2016 May;43(10):1035-47. doi: 10.1111/apt.13584. Epub 2016 Mar 16. PMID: 26991238.

- Dalekos GN, Arvaniti P, Gatselis NK, Gabeta S, Samakidou A, Giannoulis G, Rigopoulou E, Koukoulis GK, Zachou K. Long-term results of mycophenolate mofetil *vs*. azathioprine use in individuals with autoimmune hepatitis. JHEP Rep. 2022 Sep 30;4(12):100601. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100601. PMID: 36411768; PMCID: PMC9674541.
- Dalekos GN, Arvaniti P, Gatselis NK, Samakidou A, Gabeta S, Rigopoulou E, Koukoulis GK, Zachou K. First Results From a Propensity Matching Trial of Mycophenolate Mofetil vs. Azathioprine in Treatment-Naive AIH Patients. Front Immunol. 2022 Jan 11;12:798602. doi: 10.3389/fimmu.2021.798602. PMID: 35087524; PMCID: PMC8787111.
- Snijders RJALM, Stoelinga AEC, Gevers TJG, Pape S, Biewenga M, Tushuizen ME, Verdonk RC, de Jonge HJM, Vrolijk JM, Bakker SF, Vanwolleghem T, de Boer YS, Baven Pronk MAMC, Beuers U, van der Meer AJ, Gerven NMFV, Sijtsma MGM, van Eijck BC, van IJzendoorn MC, van Herwaarden M, van den Brand FF, Korkmaz KS, van den Berg AP, Guichelaar MMJ, Levens AD, van Hoek B, Drenth JPH; Dutch Autoimmune Hepatitis Working Group. An open-label randomised-controlled trial of azathioprine vs. mycophenolate mofetil for the induction of remission in treatment-naive autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2024 Apr;80(4):576-585. doi: 10.1016/j.jhep.2023.11.032. Epub 2023 Dec 14. PMID: 38101756.

Foot notes:

* Since the majority of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria

Endpoint Adverse events

- Snijders et al. 2024 analyzed the effect of MMF + prednisolone in comparison to AZA + prednisolone over a 24-week in 70 treatment-naïve patients with AIH. No serious adverse events occurred in patients who received MMF, but serious adverse events were reported in four patients who received azathioprine (p = 0.034).
- Dalekos et al. 2021 analyzed combination therapy with Prednisolone and MMF in comparison prednisolone + AZA for at least 3 years in treatment-naïve AIH patients. In summary 64 patients were included. MMF was well tolerated, while switching to MMF was observed in 9/32 (28.1%) of AZA-treated patients because of intolerance (p = 0.0006). Mild gastrointestinal symptoms were reported in 2 patients from the MMF and 3 from the AZA group.
- Dalekos et al. 2022 analyzed Prednisolone in combination with AZA in comparison to prednisolone in combination with MMF and included 247 treatment-naïve patients with AIH. MMF was well tolerated, and only 1 patient changed treatment to AZA owing to MMF intolerance. In contrast, 9/30 (30%) patients in the AZA group changed to MMF owing to AZA intolerance (5 myelotoxicity and 4 hepatotoxicity). At the beginning of therapy, mild gastrointestinal symptoms were reported in 26/183 (14.2%) MMF-treated and 18/ 64 (28.1%; p = 0.02) AZA-treated patients. Discontinuation of immunosuppression as a result of serious adverse events was required in 7/183 (3.8%) MMF-treated and 12/64 (18.8%) AZA treated patients (p = 0.0003), whereas permanent dose reduction was needed in 18/183 (9%) and 8/64 (12.5%) patients, respectively.
- Since the majority of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see table 2).
- No downgrades were performed due to risk of bias, indirectness, inconsistency, imprecision or other considerations.

- **Consequently, we rated the quality of evidence for the Outcome 'Adverse events' as LOW (⊕⊕⊖⊖).**

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 2.11 Outcome "Adverse events"

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effect
			Population	Intervention	Comparison	Outcome	
Snijders et al. 2024	RCT	Not serious (Low risk of bias)	Treatment naïve patients with AIH (n = 70)	MMF 1,000 mg/day (2 × 500 mg daily) for the first 2 weeks and 2,000 mg/day (2 × 1000 mg daily) thereafter until the end of the study + prednisolone (40 mg/day (patients with a weight of less than 80 kg) or 60 mg/day (patients with a weight of 80 kg or more) at week 0) (n = 39)	Azathioprine (dosage of 50 mg/day for the first 2 weeks and 100 mg/day) subsequently + prednisolone (40 mg/day (patients with a weight of less than 80 kg) or 60 mg/day (patients with a	Adverse events	No serious adverse events occurred in patients who received MMF (0%) but serious adverse events were reported in four patients who received azathioprine (12.9%) (p = 0.034). Two patients in the MMF group (5.1%) and eight patients in the azathioprine group (25.8%) discontinued treatment owing to adverse events or serious adverse events (p = 0.018).

					weight of 80 kg or more) at week 0) over a 24-week period (n = 31)		
Dalekos et al. 2021	Cohort study	Not serious (NOS 8/9 stars)	Treatment-naive adult AIH patients (≥16 years) (overall n = 64)	Combination therapy with prednisolone 0.5–1 mg/kg/day and MMF 1.5–2 g/day (n = 32)	The same prednisolone dose and AZA 1–2 mg/kg/day for at least 3 years (n = 32)	Adverse events	MMF was well tolerated (up to the present, none of the MMFtreated patients discontinued treatment), while switching to MMF was observed in 9/32 (28.1%) of AZA-treated patients because of intolerance (p = 0.0006). Mild gastrointestinal symptoms were reported in 2 patients from the MMF and 3 from the AZA group.
Dalekos et al. 2022	Cohort study	Not serious (NOS 8/9 stars)	Treatment-naïve adult individuals with AIH (>−16 years) (n = 247)	Prednisolone (0.5–1 mg/kg/day) at the same dose in combination with AZA 1–2 mg/kg/day (n = 64)	Prednisolone (0.5–1 mg/kg/day) at the same dose in combination with MMF 1.5–2 g/day (n = 183)	Adverse events	MMF was well tolerated, and only 1 patient (1/20; 5%) changed treatment to AZA owing to MMF intolerance (development of rash). In contrast, 9/30 (30%) patients in the AZA group changed to MMF owing to AZA intolerance (5 myelotoxicity and 4 hepatotoxicity). At the beginning of therapy, mild gastrointestinal symptoms were reported in 26/183 (14.2%) MMF-treated and 18/ 64 (28.1%; p = 0.02) AZA-treated patients. Discontinuation of immunosuppression as a result of serious adverse events was required in 7/183 (3.8%) MMF-treated and 12/64 (18.8%) AZAtreated patients (p = 0.0003), whereas permanent dose

							reduction was needed in 18/183 (9%) and 8/64 (12.5%) patients, respectively

Overall GRADE appraisal					
Outcome	**Overall risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**
Adverse events	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious
GRADE Quality of Evidence*: LOW (⊕⊕⊖⊖)					

References:

- **Dalekos GN, Arvaniti P, Gatselis NK, Gabeta S, Samakidou A, Giannoulis G, Rigopoulou E, Koukoulis GK, Zachou K. Long-term results of mycophenolate mofetil *vs*. azathioprine use in individuals with autoimmune hepatitis. JHEP Rep. 2022 Sep 30;4(12):100601. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100601. PMID: 36411768; PMCID: PMC9674541.**
- **Dalekos GN, Arvaniti P, Gatselis NK, Samakidou A, Gabeta S, Rigopoulou E, Koukoulis GK, Zachou K. First Results From a Propensity Matching Trial of Mycophenolate Mofetil vs. Azathioprine in Treatment-Naive AIH Patients. Front Immunol. 2022 Jan 11;12:798602. doi: 10.3389/fimmu.2021.798602. PMID: 35087524; PMCID: PMC8787111.**
- **Snijders RJALM, Stoelinga AEC, Gevers TJG, Pape S, Biewenga M, Tushuizen ME, Verdonk RC, de Jonge HJM, Vrolijk JM, Bakker SF, Vanwolleghem T, de Boer YS, Baven Pronk MAMC, Beuers U, van der Meer AJ, Gerven NMFV, Sijtsma MGM, van Eijck BC, van IJzendoorn MC, van Herwaarden M, van den Brand FF, Korkmaz KS, van den Berg AP, Guichelaar MMJ, Levens AD, van Hoek B, Drenth JPH; Dutch Autoimmune Hepatitis Working Group. An open-label randomised-controlled trial of azathioprine vs. mycophenolate mofetil for the induction of remission in treatment-naive autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2024 Apr;80(4):576-585. doi: 10.1016/j.jhep.2023.11.032. Epub 2023 Dec 14. PMID: 38101756.**

Foot notes:
* Since the majority of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria

U2024 PICO 3.1 AILE

Population: PBC patient
Intervention: UDCA
Comparison: No treatment
Outcome: Survival OR progression of fibrosis, Normalization of cholestatic liver enzymes AND/OR Alkaline Phosphatase AND/OR Bilirubin AND/OR GGT

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis. The systematic search and screening revealed 18 RCTs for this PICO question. Those RCTs are included in the Cochrane Review of Rudic et al. 2012. The review was not identified in the systematic search because it was beyond the search period. Since most of the relevant studies were published before 2000 and no RCTs were published thereafter, it is reasonable to conclude that no recent review is available. Therefore, we decided to use the review by Rudic et al. 2012, as it summarizes the relevant studies on this PICO question and is of high quality.
The review of Rudic et al. 2012 included adult patients as well as children in the analysis but provided no separate analysis for adult/children. Therefore, we divided this section not regarding adult and children, however included all studies in one analysis. The study details are shown in the corresponding evidence table.

An update of the systematic literature search was carried out in May 2024. Thereby, the retrospective cohort study of Ampuero et al. 2023 was identified. As the present analysis is limited to randomized controlled trials, we decided to exclude the observational study of Ampuero. Therefore, no new literature has been added for the 2024 update.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint Survival
- Rudic et al. 2012 analyzed the effect of Ursodeoxycholic acid (UDCA) vs. placebo or no intervention in patients with PBC and reported the endpoint ‘all-cause mortality’. 14 trials were included for this analysis, and all were randomized controlled trials. Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 1).
- As specified in the SoF table 1, the results showed no significant difference in effect between UDCA and placebo or 'no intervention' on all-cause mortality.
- We downgraded because of serious risk of bias, as most of the included studies were judged by the authors of the systematic review as having high risk of bias.
- We downgraded one level for imprecision as the confidence interval of the effect estimate included harms as well as benefit of the intervention.
- No downgrades were performed due to indirectness, inconsistency or other considerations.
- Consequently, we rated the quality for the Outcome ‘Survival’ in the systematic review of Rudic et al. 2012 as LOW (⨁⨁⊖⊖).

Table 1: Summary of Findings Table PICO 3.1: Survival

Quality assessment#							Illustrative comparative risks (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Quality of evidence (GRADE)*	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Control	UDCA vs. placebo or no intervention			
All-cause mortality											
14 (1391 participants)	RCT	Serious[1]	Not Serious	Not serious	Serious[2]	Not serious	66 per 1000	64 per 1000 (45 to 94)	RR 0.97 (0.67 to 1.42)	LOW ⊕⊕⊖⊖	CRITICAL

References: Rudic, J. S. et al. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev. 12. Cd000551. 2012

Footnotes:
#Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
***The authors of the systematic review provided a GRADE assessment of the included studies. However, we were unable to understand the ratings because the decisions were not transparently justified. We contacted the authors but did not receive any feedback. For this reason, we do not use the existing GRADE assessment of the authors of the systematic review.**

[1] We downgraded one level because of serious risk of bias, as most of the included studies were judged by the authors of the systematic review as having high risk of bias.
[2] We downgraded one level for imprecision as the confidence interval of the effect estimate included harms as well as benefit of the intervention.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

Endpoint Biochemical markers
- Rudic et al. 2012 analyzed the effect of Ursodeoxycholic acid (UDCA) vs. placebo or no intervention in patients with PBC and reported the endpoint 'biochemical markers. 5 to 9 trials were included for this analysis, and all were randomized controlled trials. Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 2).

- As specified in the SoF table 2, UDCA significantly decreased serum bilirubin concentration, the activity of serum alkaline phosphatases, serum gamma-glutamyltransferase, serum aspartate aminotransferase and serum alanine aminotransferase.
- We downgraded because of serious risk of bias, as most of the included studies were judged by the authors of the systematic review as having high risk of bias.
- No downgrades were performed due to imprecision, indirectness, inconsistency or other considerations.
- Consequently, we rated the quality for the Outcome 'Biochemical markers' in the systematic review of Rudic et al. 2012 as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 2: Summary of Findings Table PICO 3.1: Biochemical markers

Quality assessment[#]							Illustrative comparative risks (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Quality of evidence (GRADE)*	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Control**	**UDCA vs. placebo or no intervention**			
Serum bilirubin concentration											
9 (881 participants)	RCT	Serious[1]	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	n.s.	The mean serum bilirubin concentration in the intervention groups was 8.69 lower (13.9 to 3.48 lower)	n.s	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL
Serum gamma-glutamyltransferase (GGT)											
5 (426 participants)	RCT	Serious[1]	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	n.s.	The mean serum GGT concentration in the intervention groups was 277.57 lower (337.84 to 217.30 lower)	n.s.	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL
Serum aspartate aminotransferase (AST)											
8 (782 participants)	RCT	Serious[1]	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	n.s.	The mean serum AST concentration in the intervention	n.s.	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL

								groups was 35.59 lower (42.88 to 28.30 lower)			
Serum alkaline phosphatases (ALP)											
9 (754 participants)	RCT	Serious[1]	Not Serious	Not serious	Not serious	Not serious	n.s.	The mean serum ALP concentration in the intervention groups was 257.09 lower (306.25 to 207.92 lower)	n.s.	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL
Serum alanine aminotransferase (ALT)											
8 (712 participants)	RCT	Serious[1]	Not Serious	Not Serious	Not Serious	Not Serious	n.s.	The mean serum ALT concentration in the intervention groups was 34.68 lower (43.04 to 26.33 lower)	n.s.	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL

References: Rudic, J. S. et al. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev. 12. Cd000551. 2012

Footnotes:
#Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
***The authors of the systematic review provided a GRADE assessment of the included studies. However, we were unable to understand the ratings because the decisions were not transparently justified. We contacted the authors but did not receive any feedback. For this reason, we do not use the existing GRADE assessment of the authors of the systematic review.**

[1] We downgraded one level because of serious risk of bias, as most of the included studies were judged by the authors of the systematic review as having high risk of bias.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

Endpoint: Serious adverse events

- Rudic et al. 2012 analyzed the effect of Ursodeoxycholic acid (UDCA) vs. placebo or no intervention in patients with PBC and reported the endpoint 'serious adverse events'. 14 trials were included for this analysis, and all were randomized controlled trials. Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 3).

- As specified in the SoF table 3, there was no significant difference in the risk ratio for overall proportion of serious adverse events when comparing ursodeoxycholic acid with placebo or no intervention. In the ursodeoxycholic group 94 serious adverse events were reported versus 107 serious adverse events in the control group of the included trials.
- We downgraded because of serious risk of bias, as most of the included studies were judged by the authors of the systematic review as having high risk of bias.
- We downgraded one level for imprecision as the confidence interval of the effect estimate included harms as well as benefit of the intervention.
- No downgrades were performed due to indirectness, inconsistency or other considerations.
- Consequently, we rated the quality for the Outcome 'serious adverse events' in the systematic review of Rudic et al. 2012 as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 3: Summary of Findings Table PICO 3.1: Serious adverse events

Quality assessment#							Illustrative comparative risks (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Quality of evidence (GRADE)*	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Control	UDCA vs. placebo or no intervention			
Serious adverse events											
14 (1382 participants)	RCT	Serious[1]	Not Serious	Not serious	Serious[2]	Not serious	156 per 1000	136 per 1000 (106 to 174)	RR 0.87 (0.68 to 1.12)	LOW ⊕⊕⊖⊖	CRITICAL

References: Rudic, J. S. et al. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev. 12. Cd000551. 2012

Footnotes:
#Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
***The authors of the systematic review provided a GRADE assessment of the included studies. However, we were unable to understand the ratings because the decisions were not transparently justified. We contacted the authors but did not receive any feedback. For this reason, we do not use the existing GRADE assessment of the authors of the systematic review.**

[1] We downgraded one level because of serious risk of bias, as most of the included studies were judged by the authors of the systematic review as having high risk of bias.

[2] We downgraded one level for imprecision as the confidence interval of the effect estimate included harms as well as benefit of the intervention.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

U2024_PICO: 3.2 AILE

Population: PBC patient with inadequate response to UDCA Intervention
Intervention: UDCA+bezafibrate
Comparison: UDCA
Outcome: Biochemical response OR Survival OR progression of fibrosis, Normalization of cholestatic liver enzymes AND/OR Alkaline Phosphatase AND/OR Bilirubin AND/OR GGT

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
There is **one** study available for PICO question **3.2 with bezafibrate.** This is the systematic review and meta-analysis by Khakoo et al 2022**.** The study details are shown in the corresponding evidence table. An update of the systematic literature search was carried out in May 2024. Thereby no new literature was found for this PICO question.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):
Endpoint: All-cause mortaliy

- Khakoo et al. 2022 investigated Bezafibrate mono or combination therapy compared with UDCA mono or combination therapy and included five randomized controlled trials in its meta-analysis.
- As specified in the SoF table 1, Bezafibrate compared to Bezafibrate + UDCA have similar risks for all-cause mortality.
- GRADE evaluation was performed in the original article and is adapted for the purpose of this summary of findings table.
  Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default.
- Khakoo et al. chose to downgrade to certainty of evidence once due to serious risk of bias in the included studies and twice for very serious imprecision.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint all-cause mortality by Khakoo et al (Systematic Review and meta-analysis) was rated as VERY LOW (⨁⊖⊖⊖).

Table 1: Summary of Findings Table PICO 3.2 Bezafibrate + UDCA vs Bezafibrate alone – all-cause mortality

Quality assessment	No. of patients	Effect	Quality	Importance

No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
All-cause mortality												
5 (n = 187)	RCTs	Serious[1]	Not serious	Not serious	Very serious [2]	None	NA	NA	Risk differ-ence 0.02; 95% CI − 0.06 to 0.09	NA	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL

Reference: Khakoo et al. Efficacy and Safety of Bezafibrate Alone or in Combination with Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary Cholangitis: Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2022 Sep 30.

Footnotes: (please note: GRADE evaluation adapted from original article)
[1] There were concerns about blinding of participants and personnel and therefore, we rated down for study limitations
[2] There were very few events between the two groups in the setting of short follow-up. We rated down twice for imprecision

Endpoint: Biochemical response: Serum alkaline phosphatase
- Khakoo et al. 2022 investigated Bezafibrate mono or combination therapy compared with UDCA mono or combination therapy and included six randomized controlled trials in its meta-analysis.
- As specified in the SoF table 2, Bezafibrate + UDCA compared to Bezafibrate alone reduces serum ALP concentration.
- GRADE evaluation was performed in the original article and is adapted for the purpose of this summary of findings table. Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default.
- The authors chose to downgrade the certainty of evidence once due to serious risk of bias.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint Serum Alkaline phosphatase by Khakoo et al (Systematic Review and meta-analysis) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 2: Summary of Findings Table PICO 3.2 Bezafibrate + UDCA vs Bezafibrate alone – serum alkaline phosphatase

Quality assessment	No. of patients	Effect	Quality	Importance

No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Serum alkaline phosphatase												
6 (n = 210)	RCTs	Serious[1]	Not serious	Not serious	Not serious	None	NA	NA	-159.04 U/L (95%CI -186,45 to -131.62)	NA	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL

Reference: Khakoo et al. Efficacy and Safety of Bezafibrate Alone or in Combination with Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary Cholangitis: Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2022 Sep 30.

Footnotes: (please note: GRADE evaluation adapted from original article)
[1] There were concerns about blinding of participants and personnel and therefore, we rated down for study limitations
Endpoint: Biochemical response: Serum Total Bilirubin

- Khakoo et al. 2022 investigated Bezafibrate mono or combination therapy compared with UDCA mono or combination therapy and included four randomized controlled trials in its meta-analysis.
- As specified in the SoF table 3, Bezafibrate + UDCA compared to Bezafibrate alone has little to no effect on total serum bilirubin.
- GRADE evaluation was performed in the original article and is adapted for the purpose of this summary of findings table.
  Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default.
- The authors chose to downgrade the certainty of evidence once due to serious risk of bias and serious imprecision.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint Serum Alkaline phosphatase by Khakoo et al (Systematic Review and meta-analysis) was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 3: Summary of Findings Table PICO 3.2 Bezafibrate + UDCA vs Bezafibrate alone –serum total bilirubin

Quality assessment	No. of patients	Effect	Quality	Importance

No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Serum total bilirubin												
4 (n = 165)	RCTs	Serious[1]	Not serious	Not serious	Serious [2]	None	NA	NA	− 0.19 mg/dL 95% CI − 0.35 to − 0.04.	NA	LOW ⊕⊕⊖⊖	CRITICAL

Reference: Khakoo et al. Efficacy and Safety of Bezafibrate Alone or in Combination with Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary Cholangitis: Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2022 Sep 30.

Footnotes: (please note: GRADE evaluation adapted from original article)
[1] There were concerns about blinding of participants and personnel and therefore, we rated down for study limitations
[2] The upper boundary of the confidence interval shows a small increase in TB.

Endpoint: Biochemical response: Serum GGT
- Khakoo et al. 2022 investigated Bezafibrate mono or combination therapy compared with UDCA mono or combination therapy and included four randomized controlled trials in its meta-analysis.
- As specified in the SoF table 4, Bezafibrate + UDCA compared to Bezafibrate alone reduces serum GGT.
- GRADE evaluation was performed in the original article and is adapted for the purpose of this summary of findings table.
  Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default.
- The authors chose to downgrade the certainty of evidence once due to serious risk of bias and twice due to serious imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint Serum Alkaline phosphatase by Khakoo et al (Systematic Review and meta-analysis) was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 4: Summary of Findings Table PICO 3.2 Bezafibrate + UDCA vs Bezafibrate alone – serum GGT

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Serum GGT												
4 (n = 161)	RCTs	Serious[1]	Not serious	Not serious	Very Serious [2]	None	NA	NA	−106.50; 95% CI − 146.81 − 66.19	NA	LOW ⊕⊕⊖⊖	CRITICAL

Reference: Khakoo et al. Efficacy and Safety of Bezafibrate Alone or in Combination with Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary Cholangitis: Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2022 Sep 30.

Footnotes: (please note: GRADE evaluation adapted from original article)

[1] There were concerns about blinding of participants and personnel and therefore, we rated down for study limitations

[2] There were very few events between the two groups in the setting of short follow-up. We rated down twice for imprecision

Endpoint: Biochemical response: Serum IgM

- Khakoo et al. 2022 investigated Bezafibrate mono or combination therapy compared with UDCA mono or combination therapy and included four randomized controlled trials in its meta-analysis.
- As specified in the SoF table 5, Bezafibrate + UDCA compared to Bezafibrate are not significantly different regarding serum IgM.
- GRADE evaluation was performed in the original article and is adapted for the purpose of this summary of findings table.
  Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default.
- The authors chose to downgrade the certainty of evidence once due to serious risk of bias and once due to serious inconsistence.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint Serum Alkaline phosphatase by Khakoo et al (Systematic Review and meta-analysis) was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 5: Summary of Findings Table PICO 3.2 Bezafibrate + UDCA vs Bezafibrate alone – Serum IgM

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Serum IgM												
4 (n = 161)	RCTs	Serious[1]	Serious2	Not serious	Not serious	None	NA	NA	− 0.17 IU/L; 95% CI − 0.65 to 0.32	NA	LOW ⊕⊕⊖⊖	CRITICAL

Reference: Khakoo et al. Efficacy and Safety of Bezafibrate Alone or in Combination with Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary Cholangitis: Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2022 Sep 30.

Footnotes: (please note: GRADE evaluation adapted from original article)
[1] There were concerns about blinding of participants and personnel and therefore, we rated down for study limitations
[2] The I^2 was 89%, suggesting moderate heterogeneity and the upper boundary of the confidence interval shows an increase in serum IgG levels showing imprecision. Acknowledging both of these limitations, we rated down by one

Endpoint: Adverse events leading to treatment discontinuation

- Khakoo et al. 2022 investigated Bezafibrate mono or combination therapy compared with UDCA mono or combination therapy and included six randomized controlled trials in its meta-analysis.
- As specified in the SoF table 6, Bezafibrate + UDCA compared to Bezafibrate are not significantly different regarding adverse events leading to treatment discontinuation.
- GRADE evaluation was performed in the original article and is adapted for the purpose of this summary of findings table.
  Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default.
- The authors chose to downgrade the certainty of evidence once due to serious risk of bias and once due to serious inconsistence.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint Serum Alkaline phosphatase by Khakoo et al (Systematic Review and meta-analysis) was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 6: Summary of Findings Table PICO 3.2 Bezafibrate + UDCA vs Bezafibrate alone – Adverse events leading to treatment discontinuation

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Adverse events leading to treatment discontinuation												
6 (n = 210)	RCTs	Serious[1]	Serious2	Not serious	Not serious	None	NA	NA	4 events in total. Distribution unclear		LOW ⊕⊕⊖⊖	CRITICAL

Reference: Khakoo et al. Efficacy and Safety of Bezafibrate Alone or in Combination with Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary Cholangitis: Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2022 Sep 30.

Footnotes: (please note: GRADE evaluation adapted from original article)
[1] There were concerns about blinding of participants and personnel and therefore, we rated down for study limitations.

[2] There were few events, and the overall sample size was small.

PICO: 3.2 PBC Therapie

Population: PBC patient with inadequate response to UDCA Intervention
Intervention: UDCA+obeticholic acid (OCA)
Comparison: UDCA
Outcome: Biochemical response OR Survival OR progression of fibrosis, Normalization of cholestatic liver enzymes AND/OR Alkaline Phosphatase AND/OR Bilirubin AND/OR GGT

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
There are **2** studies available for PICO question **3.2 PBC therapy – obeticholic acid.**
No systematic reviews or meta-analyses were identified.
We found two randomized controlled trials by Hirschfield et al 2015 and Nevens et al 2016. The studies by Bowlus et al 2020 and Trauner et al 2019 were also identified, but they represent open-label extension studies of the original POISE study by Nevens et al 2016 and are not considered here.
The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):
Endpoint: Biochemical response: Serum alkaline phosphatase (ALP)

- The randomized controlled trial by Hirschfield et al 2015 analyzed the effect of UDCA + obeticholic acid (in three different dosages) vs UDCA alone and found that obeticholic acid reduces mean relative alkaline phosphatase levels.
- The randomized controlled trial by Nevens et al 2016 the authors compared the effect of obeticholic acid vs placebo, while both groups received background UDCA therapy and found that a higher percentage of less than 1.67 times the upper limit of the normal range with both dosages of obeticholic acid.
  The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 7 in a narrative approach.
- All included studies were randomized controlled trials; accordingly, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
- No downgrades were performed due to risk of bias, inconsistence, imprecision, indirectness or other considerations
- In summary, therapy with obeticholic acid reduces alkaline phosphates In both articles (Hirschfeld et al 2015 and Nevens et al 2016)
- Consequently, we rated the quality evidence as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

Table 7: Narrative Summary of Findings PICO 3.2 PBC therapy – obeticholic acid – Biochemical response: Serum alkaline phosphatase

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			

Hirsch-field et al 2015	Not serious	165 PBC patients 18-75 years of age	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	Mean relative change in ALP from Baseline to day 85	Not serious	NA	10mg OCA-24% (95% CI: -30% to -18%) 25 mg OCA -25% (95% CI: -30% to -20%) 50mg OCA-21% (95% CI: -30% to -12%) Placebo -3% (95% CI: -7% to 2%). P < 0.0001
Nevens et al 2016	Not serious	217 PBC patients	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	ALP level of less than 1.67 times the upper limit of the normal range:	Not serious	NA	5 - 10mg OCA OCA 46% 10-mg OCA OCA 47% Placebo 10%; P < 0.001 for both.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
BC rem-ission: ALP	Not serious	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH						

***Since the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

Endpoint: Biochemical response: Serum alanine transaminase (ALT)

- The randomized controlled trial by Hirschfield et al 2015 analyzed the effect of UDCA + obeticholic acid (in three different dosages) vs UDCA alone and found that obeticholic acid reduces serum alanine transferase levels.
- The randomized controlled trial by Nevens et al 2016 the authors compared the effect of obeticholic acid vs placebo, while both groups received background UDCA therapy and found that obeticholic acid reduces alanine transferase when compared to UDCA in relation to its baseline values at 6 and 12 months. The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 8 in a narrative approach.
- All included studies were randomized controlled trials; accordingly, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
- No downgrades were performed due to risk of bias, inconsistence, imprecision, indirectness or other considerations.
- In summary, therapy with obeticholic acid reduces serum alanine transaminase levels In both articles (Hirschfeld et al 2015 and Nevens et al 2016)
- Consequently, we rated the quality evidence as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

Table 8: Narrative Summary of Findings PICO 3.2 PBC therapy – obeticholic acid – Biochemical response: Serum alanine transferase

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Hirsch-field et al 2015	Not serious	165 PBC patients 18-75 years of age	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	Mean relative change in ALP from Baseline to day 85	Not serious	Placebo n=38 OCA 10 mg n = 38 OCA 25 mg n = 48 OCA 50 mg n = 41	Placebo day 0: 41 (28–53), day 85: 40 (26–63) OCA, 10 mg (n = 38) day 0: 45 (30–60), day 85: 27 (22–41), P <.0001 OCA 25 mg (n = 48) day 0: 39 (30–59), day 85: 24 (19–38), P <.0001 OCA, 50 mg (n = 41) day 0: 40 (33–70), day 85: 27 (21–43), P = 0.0018
Nevens et al 2016	Not serious	217 PBC patients	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	ALT (U/L) Δ from Baseline to 6 months U/L, LS mean ± SE	Not serious	Placebo n = 71 OCA 5mg n = 69 OCA 10mg n = 64	Placebo - 6.8 ± 3.0 OCA 5 - 10mg -18.8 ± 3.0, Difference -12.0 ± 2.8 <0.001 OCA 10mg n = 64, -23.4 ± 3.1, Difference -16.5 ± 2.8 <0.001
Nevens et al 2016	Not serious	217 PBC patients	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	ALT (U/L) Δ from Baseline to 12 months U/L, LS mean ± SE	Not serious	Placebo n = 70 OCA 5mg n = 64 OCA 10mg n = 62	Placebo -5.0 ± 3.3 OCA 5 - 10mg -21.3 ± 3.3 Difference -16.3 ± 3.0 <0.001 OCA 10mg -25.3 ± 3.4, Difference -20.4 ± 3.1 <0.001
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
BC rem-ission: ALT	Not serious	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH						

***Since the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

Endpoint: Biochemical response: Serum aspartate transaminase (AST)

- The randomized controlled trial by Hirschfield et al 2015 analyzed the effect of UDCA + obeticholic acid (in three different dosages) vs UDCA alone and found that obeticholic acid reduces serum aspartate transaminase levels.

- The randomized controlled trial by Nevens et al 2016 the authors compared the effect of obeticholic acid vs placebo, while both groups received background UDCA therapy and found that obeticholic acid reduces aspartate transaminase levels when compared to UDCA in relation to its baseline values at 6 and 12 months.
  The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 9 in a narrative approach.
- All included studies were randomized controlled trials; accordingly, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
- No downgrades were performed due to risk of bias, inconsistence, imprecision, indirectness or other considerations.
- In summary, therapy with obeticholic acid reduces serum aspartate transaminase levels In both articles (Hirschfeld et al 2015 and Nevens et al 2016)
- Consequently, we rated the quality evidence as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

Table 9: Narrative Summary of Findings PICO 3.2 PBC therapy – obeticholic acid – Biochemical response: Serum asparate transaminase

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Hirschfield et al 2015	Not serious	165 PBC patients 18-75 years of age	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	Mean relative change in ALP from Baseline to day 85	Not serious	Placebo n=38 OCA, 10 mg n = 38 OCA, 25 mg n = 48 OCA, 50 mg n = 41	Placebo day 0: 38 (30–49), day 85: 36 (27–48) OCA, 10 mg day 0: 43 (32–57), day 85: 33 (27–40), P = 0.0031 OCA, 25 mg day 0: 39 (30–47), day 85: 29 (24–42), P = 0.0026 OCA, 50 mg day 0: 43 (31–55), day 85: 33 (27–48), P = 0.0636
Nevens et al 2016	Not serious	217 PBC patients	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	AST Δ from Baseline to 6 months U/L (LS Mean ± SE)	Not serious	Placebo n = 71 OCA 5mg n = 69 OCA 10mg n = 64	Placebo, 0.1 ± 2.2 OCA 5 - 10 mg -8.2 ± 2.1, Difference -8.3 ± 2.0 <0.001 OCA 10mg -10.2 ± 2.2, Difference -10.3 ± 2.0 <0.001
Nevens et al 2016	Not serious	217 PBC patients	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	AST Δ from Baseline to 12 months U/L (LS Mean ± SE)	Not serious	Placebo n = 70 OCA 5mg n = 64 OCA 10mg n = 62	Placebo 1.0 ± 4.2 OCA 5 - 10mg -13.0 ± 4.2, Difference -14.1 ± 3.8 <0.001 OCA 10mg -15.0 ± 4.3, Difference -16.0 ± 3.9 <0.001
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
BC remission: AST	Not serious	Not serious				Not serious	Not serious	None

GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH			

***Since the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

Endpoint: Biochemical response: Bilirubin levels

- The randomized controlled trial by Hirschfield et al 2015 analyzed the effect of UDCA + obeticholic acid (in three different dosages) vs UDCA alone and found that obeticholic acid probably reduces conjugated bilirubin levels, but the observed effects were only significant in the 25 and 50mg OCA group.
- The randomized controlled trial by Nevens et al 2016 the authors compared the effect of obeticholic acid vs placebo, while both groups received background UDCA therapy and found that obeticholic acid reduces Total bilirubin levels and conjugated bilirubin levels when compared to UDCA in relation to its baseline values at 6 and 12 months.
  The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 10 in a narrative approach.
- All included studies were randomized controlled trials; accordingly, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
- We chose to downgrade once due to inconsistency, based on the fact that results for conjugated bilirubin were only consistently significant in one of the two studies.
- No downgrades were performed due to risk of bias, imprecision, indirectness or other considerations.
- In summary, therapy with obeticholic acid probably reduces conjugated an total bilirubin levels In both articles (Hirschfeld et al 2015 and Nevens et al 2016).
- Consequently, we rated the quality evidence as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 10: Narrative Summary of Findings PICO 3.2 PBC therapy – obeticholic acid – Biochemical response: Serum Bilirubin

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Hirsch-field et al 2015	Not serious	165 PBC patients 18-75 years of age	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	Conjugated bilirubin mg/dl	Not serious	Placebo n=38 OCA, 10 mg n = 38 OCA, 25 mg n = 48 OCA, 50 mg n = 41	Placebo day 0: 0.15 (0.10–0.25), day 85: 0.19 (0.10–0.20) OCA, 10 mg day 0: 0.20 (0.10–0.30), day 85: 0.19 (0.10–0.30), P = 0.4117 OCA, 25 mg day 0: 0.20 (0.15–0.25), day 85: 0.12 (0.10–0.20), P = 0.0030 OCA, 50 mg day 0: 0.25 (0.15–0.30), day 85: 0.20 (0.10–0.30), P = 0.0218
Nevens et al 2016	Not serious	217 PBC patients	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	Total bilirubin level Δ from	Not serious	Placebo n = 71 5mg n = 69	Placebo, 0.06 ± 0.03 OCA 5 - 10mg n = 69, -0.03 ± 0.03, Difference -0.08 ± 0.03

					Baseline to 6 months mg/dL (LS Mean ± SE)		OCA 10mg n = 64	0.008 OCA 10mg n = 64, -0.05 ± 0.03, Difference -0.11 ± 0.03 <0.001
Nevens et al 2016	Not serious	217 PBC patients	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	Total bilirubin level Δ from Baseline to 12 months mg/dL (LS Mean ± SE)	Not serious	Placebo n = 70 OCA 5mg n = 64 OCA 10mg n = 62	Placebo 0.12± 0.04 OCA 5 - 10mg -0.02 ± 0.04, Difference -0.13 ± 0.04 <0.001 OCA 10mg -0.05 ± 0.04, Difference -0.17 ± 0.04 <0.001
Nevens et al 2016	Not serious	217 PBC patients	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	Conjugated Bilirubin Δ from Baseline to 6 months (LS Mean ± SE) (mg/dL)	Not serious	Placebo n = 71 OCA 5mg n = 69 OCA 10mg n = 64	Placebo 0.05 ± 0.02 OCA 5 -10mg -0.02 ± 0.02, Difference -0.07 ± 0.02 <0.001 OCA 10mg -0.06 ± 0.02, Difference -0.11 ± 0.02 <0.001
Nevens et al 2016	Not serious	217 PBC patients	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	Conjugated Bilirubin Δ from Baseline to 6 months (LS Mean ± SE) (mg/dL)	Not serious	Placebo n = 70 OCA 5mg n = 64 OCA 10mg n = 62	Placebo 0.11 ± 0.03 OCA 5 -10mg -0.01 ± 0.03, Difference -0.12 ± 0.03 <0.001 OCA 10mg -0.03 ± 0.03, Difference -0.14 ± 0.03 <0.001
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
BC rem-ission: bilirubin	Not serious	Serious[1]				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊖	MODERATE						

***Since the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

Footnotes:

[1] We chose to downgrade one level because of the inconsistency in the reported results of the two primary studies. These were significant in one study, but only at higher concentrations while significant across all time and dosages in the other study.

Endpoint: Biochemical response: Serum γ-Glutamyltransferasen (GGT)

- The randomized controlled trial by Hirschfield et al 2015 analyzed the effect of UDCA + obeticholic acid (in three different dosages) vs UDCA alone and found that obeticholic acid reduces γ-Glutamyltransferase serum levels.
- The randomized controlled trial by Nevens et al 2016 the authors compared the effect of obeticholic acid vs placebo, while both groups received background UDCA therapy and found that obeticholic acid reduces γ-Glutamyltransferasen serum levels when compared to UDCA in relation to its baseline values at 6 and 12 months.
  The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 11 in a narrative approach.
- All included studies were randomized controlled trials; accordingly, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
- No downgrades were performed due to risk of bias, inconsistence, imprecision, indirectness or other considerations.
- In summary, therapy with obeticholic acid reduces γ-Glutamyltransferase levels In both articles (Hirschfeld et al 2015 and Nevens et al 2016).
- Consequently, we rated the quality evidence as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

Table 11: Narrative Summary of Findings PICO 3.2 PBC therapy – obeticholic acid – Biochemical response: Serum γ-Glutamyltransferasen

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Hirsch-field et al 2015	Not serious	165 PBC patients 18-75 years of age	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	GGT values U/L	Not serious	Placebo n=38 OCA 10 mg n = 38 OCA 25 mg n = 48 OCA 50 mg n = 41	Placebo day 0: 142 (118–291), day 85: 141 (100–311) OCA, 10 mg day 0: 154 (101–241), day 85: 62 (39–122), P <.0001> OCA, 25 mg day 0: 177 (92–373), day 85: 45 (24–124) , P <.0001> OCA, 50 mg day 0: 178 (118–312),day 85: 55 (30–140) P <.0001
Nevens et al 2016	Not serious	217 PBC patients	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	GGT Δ from Baseline to 6 months (LS Mean ± SE) U/L	Not serious	Placebo n = 71 OCA 5mg n = 69 OCA 10mg n = 64	Placebo -32.4 ± 19.3 OCA 5 -10mg -132.1 ± 18.8, Difference - 99.8 ± 17.5 P <0.001 OCA 10mg -181 .5 ± 19.6, Difference -149.2 ± 17.8 P <0.001

Nevens et al 2016	Not serious	217 PBC patients	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	GGT Δ from Baseline to 12 months (LS Mean ± SE) U/L	Not serious	Placebo n = 70 OCA 5mg n = 64 OCA 10mg n = 62	Placebo 6.7 ± 25.6 OCA 5 -10mg -140.8 ± 24.7, Difference -147.5 ± 23.1 P <0.001 OCA 10mg n = 62, -176.7 ± 25.6, Difference 183.4 ± 23.3 P <0.001
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
BC rem-ission: GGT	Not serious	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH						

***Since the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

Endpoint: Adverse events

- The randomized controlled trial by Hirschfield et al 2015 analyzed the effect of UDCA + obeticholic acid (in three different dosages) vs UDCA alone and found that obeticholic acid probably has higher adverse events, with more adverse events in the higher doses (placebo 84% vs OCA 50mg 100%), but this was not investigated in the main article.
  For serious treatment- emergent adverse events the OCA groups showed comparable incidence with the exemption of the highest dose of OCA (placebo 3% vs OCA 50mg 12%),%), but this was not investigated in the main article. In addition, this might also be influenced by low incidence of serious adverse events in general.
- The randomized controlled trial by Nevens et al 2016 the authors compared the effect of obeticholic acid vs placebo, while both groups received background UDCA therapy and found that participants in the obeticholic acid groups had more serious adverse events.
  The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 12 in a narrative approach.
- All included studies were randomized controlled trials; accordingly, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
- We chose to downgrade once due to imprecision, based on the fact both studies investigated only few patients for serious adverse events and the results have to be interpreted with caution.
- No downgrades were performed due to risk of bias, inconsistence, indirectness or other considerations.
- In summary, therapy with obeticholic acid increases incidence of adverse events and serious adverse in both articles (Hirschfeld et al 2015 and Nevens et al 2016), in particular in higher doses administered.
- Consequently, we rated the quality evidence as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 12: Narrative Summary of Findings PICO 3.2 PBC therapy – obeticholic acid – Adverse events

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Hirschfield et al 2015	Not serious	165 PBC patients 18-75 years of age	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	Adverse events incidence	Not serious	Placebo 32/38 OCA 10 mg 34/ 38 OCA 25 mg 47/48 OCA 50 mg 41/41	Placebo 84% OCA 10 mg 89% OCA 25 mg 98% OCA 50 mg 100%
Hirschfield et al 2015	Not serious	165 PBC patients 18-75 years of age	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	Serious treamtent - emergement adverse events incidence	Not serious	Placebo 1/38 OCA 10 mg 0/38 OCA 25 mg 1/48 OCA 50 mg 5/41	Placebo 3% OCA 10 mg 0% OCA 25 mg 2% OCA 50 mg 12%
Nevens et al 2016	Not serious	217 PBC patients	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	Serious adverse events incidence	Not serious	Placebo n = 3 5mg OCA n = 11 10mg OCA n = 8	Placebo 4% 5mg OCA 16% 10mg OCA 11% Difference -149.2 ± 17.8 P <0.001
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
BC remission: GGT	Not serious	Not serious				Not serious	Serious[1]	None
GRADE	⊕⊕⊕⊖	MODERATE						

***Since the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

Footnotes:

[1] We chose to downgrade one level due overall low number of investigated serious adverse events.

U2024 PICO 3.3 AILE

Population: PBC Patients with pruritus
Intervention: Cholestyramine
Comparison: No treatment
Outcome: Improvement of pruritus, Quality of life

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
There are **2** studies available for PICO question **3.3 investigating cholestyramine.** These are a Meta-analysis by Xu et al 2022 and the randomized controlled trials by Duncan et al. 1984**.**
The study details are shown in the corresponding evidence table.

An update of the systematic literature search was carried out in May 2024. Thereby, the Meta-analysis by Medina-Morales et al 2023 was identified. Medina-Morales et al. 2023 does not add any new evidence, as the studies included in the meta-analysis were already analyzed in the present GRADE assessment. Therefore, no new literature has been added for the 2024 update.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):
Endpoint: Improvement of pruritus (critical outcome)

- Xu et al. 2017 analyzed the effect of various interventions regarding the endpoint improvement of pruritus.
  Two studies compare the effect of UDCA in combination with cholestyramine versus placebo and 8 studies compare the effect of UDCA with or without cholestyramine versus placebo.
  Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 1).
- As specified in the SoF table 1, the 8 studies investigating UDCA with or without cholestyramine found a large effect regarding improvement of pruritus in the intervention group.
  The 2 studies investigating UDCA with cholestyramine reported a reduction in the itching score in the intervention group
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, imprecision or other considerations.
- The comparisons UDCA with or without cholestyramine was considered to have very serious and the comparisons UDCA with cholestyramine to have serious indirectness, since the effect cannot be attributed to cholestyramine alone. Thus, we downgraded twice and once, respectively.
- **Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint improvement of pruritus of Xu et al 2022 (Meta-analysis) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).**

- In addition, the literature search and screening revealed one randomized controlled trial analyzing the outcome improvement of pruritus.
  The study by Duncan et al. 1984 (randomized controlled trial) analyzed the effect of intravenous cholestyramine on improvement of pruritus in a cross-over trial.
  The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 2 in a narrative approach.
- In conclusion, the study by Duncan et al. 1984 found that cholestyramine reduced the cumulative pruritus score over 10 days.
  Thus, the study by Duncan et al. 1984 supports the results of the meta-analysis, which also reported a reduction in the itching score.
- We downgraded the level of evidence once due to serious risk of bias and once due to serious imprecision since only 8 patients were included.
- No downgrades were performed due to Inconsistency, or indirectness.
- Consequently, we rated the quality evidence as LOW ⊕⊕⊖⊖.

The available evidence from the meta-analysis and additional primary study point towards a relief in pruritus symptoms due to cholestyramine administration.
Since the recent meta-analysis provides the majority of cases for the endpoint we considered it to be the main source of evidence.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence (systematic review + single studies) for the endpoint improvement of pruritus was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 1: Summary of Findings Table PICO 3.3 – Meta-analyses for cholestyramine – improvement of pruritus

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Outcome: Pruritus relief -- UDCA with or without cholestyramine												
8	RCTs	Not serious	Not serious	Very serious[1]	Not serious	None	NA	NA	RR 1.85, (95%CI 1.40, 2.45) p <0.001 I^2 = 0.0%	NA	LOW ⊕⊕⊖⊖	CRITICAL
Outcome: Itching score reduction- - UDCA with cholestyramine												
2	RCTs	Not serious	Not serious	Serious[2]	Not serious	None	NA	NA	SMD −1.78, (95% CI −2.26, −1.29) p <0.001 I^2 = 64%		MODERATE⊕⊕⊕⊖	CRITICAL

Reference: Xu C et al. Efficacy and safety of pharmacological interventions for pruritus in primary biliary cholangitis: A systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol 2022 Oct 20;13:835991.

***Since the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 Downgraded twice due to serious inconsistency, since only 2 of 8 study were using cholestyramine and only in combination with UDCA.

2 Downgraded due to serious inconsistency, since cholestyramine is only investigated in combination with UDCA.

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO for PICO 3.3 cholestyramine - Improvement of pruritus

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Duncan 1984	Serious[1]	PBC, PSC patients	Cholestyramine	Placebo	Cumulative pruritus score over 10 days	Not serious[2]	Serious[3]	Cumulative pruritus score over 10 days Cholestyramine: 12.9 Placebo 20.3
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Imrovement of pruritus	Serious[1]	Not serious				Not serious[2]	Serious[3]	None
GRADE	⊕⊕⊖⊖	LOW*						

***Since the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] High risk of bias was observed in 6 out 7 domains of the Cochrane risk of bias tool-1
[2] No downgrade was performed due to indirectness, because only one of 8 patients did not have PBC.
[3] We downgraded due to the low overall number of patients in total (n=8).

PICO 3.3 PBC Therapy

Population: PBC Patients with pruritus
Intervention: Bezafibrate
Comparison: No treatment
Outcome: Improvement of pruritus, Quality of life

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
There are **2** studies available for PICO question **3.3 investigating bezafibrate.** These are two meta-analysis by Shen et al 2021 and Xu et al 2022 and one randomized controlled trials by de Vries et al. 2022.
The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):
Endpoint: Improvement of pruritus.

- Shen et al 2021 analyzed the effect of different fibrates regarding the endpoint improvement of pruritus and included two randomized controlled trials as well as five prospective cohort studies. A subgroup analysis provides the most relevant data and consists of four studies, two of which are randomized controlled

trials.
Despite including the same two randomized controlled trials, the meta-analysis by Xu et al does not provide data for the endpoint of improvement of pruritus.

- Because half of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see table 3).
- As specified in the SoF table 3 the authors reported that fibrates significantly improved pruritus symptoms in comparison to placebo.
  The effect is larger for Bezafibrates than fenofibrate, which was investigated in a subgroup analysis.
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, imprecision, indirectness or other considerations.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint improvement of pruritus of Shen et al. (Meta-analysis) was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

- In addition, the literature search and screening revealed one study not included in the meta-analysis analyzing the outcome improvement of pruritus.
  The study by de Vries et al 2022 (randomized controlled trial) analyzed the effect bezafibrates versus placebo on VAS score reduction.
  The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 4 in a narrative approach.
- In conclusion, the study of de Vries et al 2022 found that bezafibrate intervention in comparison to placebo lead to a higher percentage of ≥50% reduction in VAS score after 21 days of treatment and lower median pruritus score at day 21.
  Thus, the study by de Vries supports the results of the meta-analysis, which also found higher rates of improvement of pruritus after bezafibrate administration.
- We downgraded once due to indirectness because the majority of included patients are not PBC, but PSC cases.
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, imprecision, or other considerations.
- Consequently, we rated the quality evidence as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

The available evidence from the meta-analysis and additional primary study point towards an improvement of pruritus due to bezafibrate administration.
Since the recent meta-analysis provides the majority of PBC cases for the endpoint we considered it to be the main source of evidence.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence (systematic review + single studies) for the endpoint improvement of pruritus was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 3: Summary of Findings Table PICO 3.3 – Meta-analyses for bezafibrate – Improvement of pruritus

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Outcome: Improvement of pruritus												
4	2 RCTs and 2 observational studies	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	41/62 (66%)	5/68 (7%)	RR =25.87, 95% CI: 7.93–84.42, P<0.00001		LOW ⊕⊕⊖⊖*	CRITICAL

Reference: Shen N et al. Fibrates for the treatment of pruritus in primary biliary cholangitis: a systematic review and meta-analysis. Ann Palliat Med . 2021 Jul;10(7):7697-7705.
***Since only half of the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

Table 4: Narrative Summary of Findings PICO for PICO 3.3 – Bezafibrates -Improvement of pruritus

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
De Vries 2021	Not serious	PSC, PBC, and SSC	Bezafibrate	Placebo	≥50% reduction of the VAS score after 21 days of treatment	Serious[1]	Intervention events: 17/38 Control events: 4/36	45% vs. 11% (P = .003), difference 34% (95% CI 12– 55).
De Vries 2021	Not serious	PSC, PBC, and SSC	Bezafibrate	Placebo	The median pruritus VAS score	Serious[1]	NA	Baseline: 7.3 vs. 7.0 Day 21: 4 vs. 7 (P < .001) Day 35: 7 vs. 6.5
De Vries 2021	Not serious	PSC, PBC, and SSC	Bezafibrate	Placebo	Change in pruritus in 5D itch questionnaire	Serious[1]	NA	P = .002 for group difference
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Improvement of pruritus	Serious[1]	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊖	MODERATE*						

***Since the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
[1] We downgraded due to indirectness because the population contains patients with PBC (11/38 and 15/36), but the majority of the population are PSC patients with the addition of 2 SSC patients

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):
Endpoint: Adverse events.

- Xu et al 2022 analyzed the effect of different fibrates regarding the endpoint adverse events and included two randomized controlled trials.
- Because all of the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 5).
- As specified in the SoF table 5 the authors reported that there is no difference in the rate of adverse events between bezafibrate and placebo.
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, imprecision, indirectness or other considerations.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint adverse events by Xu et al 2022 (Meta-analysis) was rated as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

Table 5: Summary of Findings Table PICO 3.3 – Meta-analyses for bezafibrate – Adverse events

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Outcome: Adverse events												
2	RCT	Not serious	Not serious	Not serious[1]	Not serious	None	NA	NA	OR =0.99 95% CI (0.56, 1.74) p =0.967 I^2 = 0.0% p =0.504	NA	HIGH ⊕⊕⊕⊕	CRITICAL

Reference: Xu C et al. Efficacy and safety of pharmacological interventions for pruritus in primary biliary cholangitis: A systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol 2022 Oct 20;13:835991.

***Since the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
[1] Despite one study comparing UDCA plus bezafibrate with placebo with instead of bezafibrate vs placebo we chose not to downgrade, since this study only has a 5% weight in the meta-analysis

U2024 PICO 3.5 AILE (New PICO)

Population: PBC patient with inadequate response to UDCA, PBC patient with pruritus
Intervention: UDCA+elafibranor
Comparison: No treatment
Outcome: Biochemical response OR Survival OR progression of fibrosis, improvement of pruritus

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed the Randomized controlled trial (RCT) of Knowdley et al. 2024 for this PICO question.
The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):
Endpoint Biochemical response

- Knowdley et al. 2024 analyzed the effect of Elafibranor (80 mg once daily) for at least 52 weeks vs. placebo in patients with PBC who had had an inadequate response to or unacceptable side effects with ursodeoxycholic acid (UDCA). Patients who were receiving a stable dose of UDCA were permitted to continue this treatment throughout the trial. In summary 161 patients were included for the outcome “Biochemical response at 52 weeks”.
- As specified in the Summary of Findings (SoF)-table 1, biochemical response at 52 weeks was observed in a greater percentage of patients in the elafibranor group than in the placebo group
- Since the included study is a RCT, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 1).
- No downgrades were performed due to risk of bias, imprecision, indirectness, inconsistency or other considerations.
- **Consequently, we rated the quality of evidence for the Outcome ‘Biochemical response’ in the RCT of Knowdley et al. 2024 as HIGH (⊕⊕⊕⊕).**

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 3.5 Outcome “Biochemical response”

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Knowdley et al. 2024	Not serious	Patients with PBC and inadequate	Elafibranor, at a dose of 80 mg once daily for at	Placebo (n = 53)	Biochemical response at 52 weeks	Not serious	Not serious	Biochemical response was observed in a greater percentage of patients in the elafibranor group than in the placebo group (55/108 (51%) vs. 2/53 (4%)) — a

		response to or unacceptable side effects with ursodeoxycholic acid	least 52 weeks (n = 108)					difference of 47 percentage points (95% confidence interval [CI], 32 to 57; P<0.001).
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Biochemical response	Not Serious	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH						

References:

- **Kowdley, K.V. et al., Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med. 2024 Feb 29;390(9):795-805. doi: 10.1056/NEJMoa2306185. Epub 2023 Nov 13. PMID: 37962077.**

Foot notes:
* Since the included study is a randomized controlled trial, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria

Endpoint Improvement of pruritus

- Knowdley et al. 2024 analyzed the effect of Elafibranor (80 mg once daily) for at least 52 weeks vs. placebo in patients with PBC who had had an inadequate response to or unacceptable side effects UDCA. Patients who were receiving a stable dose of UDCA were permitted to continue this treatment throughout the trial. In summary 161 patients were included for the outcome “Change from baseline in WI-NRS score”.
- As specified in the SoF-table 2, in patients with moderate-to-severe pruritus, the least-squares mean change in the WI-NRS score did not differ significantly between the elafibranor group and the placebo group.
- Since the included study is a RCT, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 2).
- No downgrades were performed due to risk of bias, imprecision, indirectness, inconsistency or other considerations.
- **Consequently, we rated the quality of evidence for the Outcome ‘Improvement of pruritus’ in the RCT of Knowdley et al. 2024 as HIGH (⊕⊕⊕**

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 3.5 Outcome “Improvement of pruritus”

Author	**Risk of bias**	**Inconsistency**				**Indirectness**	**Imprecision**	**Effect**
		Population	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**			
Knowdley et al. 2024	Not serious	Patients with PBC and inadequate	Elafibranor, at a dose of 80 mg once	Placebo (n = 53)	Change from Baseline in WI-NRS Score	Not serious	Not serious	In patients with moderate-to-severe pruritus, the least-squares mean change in the WI-NRS score did not differ significantly

		response to or unacceptable side effects with ursodeoxycholic acid	daily for at least 52 weeks (n = 108)					between the elafibranor group and the placebo group from baseline through week 52 (−1.93 vs. −1.15; difference, −0.78; 95% CI, −1.99 to 0.42; P=0.20) and from baseline through week 24 (−1.60 vs. −1.26; difference, −0.34; 95% CI, −1.49 to 0.80)
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Improvement of pruritus	Not Serious	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH						

References:

- **Kowdley, K.V. et al., Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med. 2024 Feb 29;390(9):795-805. doi: 10.1056/NEJMoa2306185. Epub 2023 Nov 13. PMID: 37962077.**

Foot notes:
* Since the included study is a randomized controlled trial, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

Endpoint Adverse events

- Knowdley et al. 2024 analyzed the effect of Elafibranor (80 mg once daily) for at least 52 weeks vs. placebo in patients with PBC who had had an inadequate response to or unacceptable side effects UDCA. Patients who were receiving a stable dose of UDCA were permitted to continue this treatment throughout the trial. In summary 161 patients were included for the outcome “Adverse events”.
- As specified in the SoF-table 3, similar percentages of patients in the two groups had adverse events, adverse events considered to be related to the trial regimen, severe or serious adverse events, or adverse events leading to discontinuation of elafibranor or placebo.
- Since the included study is a RCT, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 3).
- No downgrades were performed due to risk of bias, imprecision, indirectness, inconsistency or other considerations.
- **Consequently, we rated the quality of evidence for the Outcome ‘Adverse events’ in the RCT of Knowdley et al. 2024 as HIGH (⊕⊕⊕⊕).**

Table 3: Narrative Summary of Findings PICO 3.5 Outcome “Adverse events”

Author	**Risk of bias**	**Inconsistency**				**Indirectness**	**Imprecision**	**Effect**
		Population	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**			
Knowdley et al. 2024	Not serious	Patients with PBC and inadequate	Elafibranor, at a dose of 80 mg once	Placebo (n = 53)	Adverse events	Not serious	Not serious	Similar percentages of patients in the two groups had adverse events, adverse events considered to be related to the trial regimen, severe or serious adverse events, or

		response to or unacceptable side effects with ursodeoxycholic acid	daily for at least 52 weeks (n = 108)					adverse events leading to discontinuation of elafibranor or placebo. Any adverse events: Elafibranor 104/108, Placebo 48/53 Any severe adverse Elafibranor 12/108, Placebo 6/53 Adverse events that occurred more frequently with elafibranor than with placebo included abdominal pain, diarrhea, nausea, and vomiting.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Not Serious	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH						

References:

- **Kowdley, K.V. et al., Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med. 2024 Feb 29;390(9):795-805. doi: 10.1056/NEJMoa2306185. Epub 2023 Nov 13. PMID: 37962077.**

Foot notes:
* Since the included study is a randomized controlled trial, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

U2024 PICO 3.6 (New PICO)

Population: PBC patient with inadequate response to UDCA, PBC patient with pruritus
Intervention: UDCA+seladelpar
Comparison: C: UDCA
Outcome: Biochemical response OR Survival OR progression of fibrosis, Improvement of pruritus

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed the Randomized controlled trial (RCT) of Hirschfield et al. 2024 for this PICO question.
The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):
Endpoint Biochemical response
- Hirschfield et al. 2024 analyzed the effect of oral Seladelpar (10 mg once daily) for up to 12 months vs. placebo with or without UDCA in patients with PBC who had an inadequate response to or who had a history of unacceptable side effects with UDCA. 93.8% received ursodeoxycholic acid as standard-of-care background therapy. In summary 193 patients were included for the outcome “Biochemical response at month 12“.

- As specified in the Summary of Findings (SoF)-table 1, a greater percentage of the patients in the seladelpar group than in the placebo group had a biochemical response.
- Since the included study is a RCT, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 1).
- No downgrades were performed due to risk of bias, imprecision, indirectness, inconsistency or other considerations.
- **Consequently, we rated the quality of evidence for the Outcome 'Biochemical response' in the RCT of Hirschfield et al. 2024 as HIGH (⊕⊕⊕⊕).**

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 3.6 Outcome "Biochemical response"

Author	**Risk of bias**	**Inconsistency**				**Indirectness**	**Imprecision**	**Effect**
		Population	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**			
Hirschfield et al. 2024	Not serious	Patients 18 – 75 with a diagnosis of PBC who had an inadequate response to or who had a history of unacceptable side effects with UDCA	Oral seladelpar at a dose of 10 mg daily for up to 12 months along with ursodeoxycholic acid, or without ursodeoxycholic acid (n = 128) (93.8% received ursodeoxycholic acid as standard-of-care background therapy)	Matching placebo along with ursodeoxycholic acid, or without ursodeoxycholic acid (n = 65)	Biochemical response (alkaline phosphatase level less than 1.67 times the ULN, with a decrease of 15% or more from baseline, and a total bilirubin level up to 1.0 times the ULN — at month 12)	Not serious	Not serious	A greater percentage of the patients in the seladelpar group than in the placebo group had a biochemical response **(79/128 (61.7%) vs. 13/65 (20.0%); difference, 41.7 percentage points; 95% confidence interval [CI], 27.7 to 53.4, P<0.001).** Results appeared to be generally consistent among patients with and those without cirrhosis and among patients who received seladelpar alone and those who received seladelpar with ursodeoxycholic acid.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Biochemical response	Not Serious	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH						

References:

Hirschfield G.M. et al., A Phase 3 Trial of Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med. 2024 Feb 29;390(9):783-794. doi: 10.1056/NEJMoa2312100. Epub 2024 Feb 21. PMID: 38381664.

Foot notes:

* Since the included study is a randomized controlled trial, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria

Endpoint Improvement of pruritus

- Hirschfield et al. 2024 analyzed the effect of oral Seladelpar (10 mg once daily) for up to 12 months vs. placebo with or without UDCA in patients with PBC who had an inadequate response to or who had a history of unacceptable side effects with UDCA. 93.8% received ursodeoxycholic acid as standard-of-care background therapy. In summary 193 patients were included for the outcome “Pruritus“ in the overall population as well as 72 patients in the population with Moderate-to-severe pruritus.
- As specified in the SoF-table 2, in patients with moderate-to-severe pruritus Seladelpar resulted in a greater reduction in the score on the pruritus numerical rating scale than placebo. In the overall population, the change in the pruritus NRS score from baseline to month 6 was −1.3 points in the seladelpar group and −0.4 points in the placebo group. Reduction in itch from baseline to month 12 in the overall population as well as in patients with moderate-to-severe itch, as measured by the 5-D itch total score and in all individual domains except direction, appeared to be greater in patients who were treated with seladelpar than in patients who received placebo. Similar findings were observed for PBC-40 quality-of-life questionnaire scores.
- Since the included study is a RCT, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 2).
- No downgrades were performed due to risk of bias, imprecision, indirectness, inconsistency or other considerations.
- **Consequently, we rated the quality of evidence for the Outcome ‘Improvement of pruritus’ in the RCT of Hirschfield et al. 2024 as HIGH (⊕⊕⊕⊕).**

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 3.6 Outcome “Improvement of pruritus”

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Hirschfield et al. 2024	Not serious	Patients 18 – 75 with a diagnosis of PBC who had an inadequate response to or who had a history of unacceptable side effects with UDCA	Oral seladelpar at a dose of 10 mg daily for up to 12 months along with ursodeoxycholic acid, or without ursodeoxycholic acid (n = 128) (93.8% received ursodeoxycholic acid as	Matching placebo along with ursodeoxycholic acid, or without ursodeoxycholic acid (n = 65)	Changes in the pruritus NRS score, the total score and the itch-domain score on the primary biliary cholangitis-40 (PBC-40) quality-of life questionnaire, and the 5-D itch scale among patients with moderate-to-severe	Not serious	Not serious	**Patients with a Baseline Pruritus NRS Score ≥4 (n= 72)** **Seladelpar resulted in a greater reduction in the score on the pruritus numerical rating scale than placebo (least-squares mean change from baseline, −3.2 vs. −1.7; least-squares mean difference, −1.5; 95% CI, −2.5 to −0.5, P=0.005).** **Overall population (n= 193)** The change in the pruritus NRS score from baseline to month 6 was **−1.3 points in the seladelpar group and −0.4 points in the placebo group (least-squares mean difference, −0.9 points; 95% CI, −1.4 to −0.5).**

			standard-of-care background therapy)		pruritus and in the overall population			Among patients with moderate-to-severe pruritus at baseline as well as in the overall population, **reduction in itch from baseline to month 12, as measured by the 5-D itch total score and in all individual domains except direction, appeared to be greater in patients who were treated with seladelpar** than in patients who received placebo. Similar findings were observed for PBC-40 quality-of-life questionnaire scores.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Improvement of pruritus	Not Serious	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH						

References:

Hirschfield G.M. et al., A Phase 3 Trial of Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med. 2024 Feb 29;390(9):783-794. doi: 10.1056/NEJMoa2312100. Epub 2024 Feb 21. PMID: 38381664.

Foot notes:
* Since the included study is a randomized controlled trial, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

Endpoint Progression of Fibrosis

- Hirschfield et al. 2024 analyzed the effect of oral Seladelpar (10 mg once daily) for up to 12 months vs. placebo with or without UDCA in patients with PBC who had an inadequate response to or who had a history of unacceptable side effects with UDCA. 93.8% received ursodeoxycholic acid as standard-of-care background therapy. In summary 170 patients of the overall population were included for the outcome “Progression of fibrosis“.
- As specified in the SoF-table 3, no meaningful changes in liver stiffness or enhanced-liver-fibrosis scores were observed at month 12.
- Since the included study is a RCT, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 3).
- No downgrades were performed due to risk of bias, imprecision, indirectness, inconsistency or other considerations.
- **Consequently, we rated the quality of evidence for the Outcome ‘Progression of fibrosis’ in the RCT of Hirschfield et al. 2024 as HIGH (⊕⊕⊕⊕).**

Table 3: Narrative Summary of Findings PICO 3.6 Outcome “Progression of fibrosis”

Author	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Effect

		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Hirschfield et al. 2024	Not serious	Patients 18 – 75 with a diagnosis of PBC who had an inadequate response to or who had a history of unacceptable side effects with UDCA	Oral seladelpar at a dose of 10 mg daily for up to 12 months along with ursodeoxycholic acid, or without ursodeoxycholic acid (n = 128) (93.8% received ursodeoxycholic acid as standard-of-care background therapy)	Matching placebo along with ursodeoxycholic acid, or without ursodeoxycholic acid (n = 65)	Markers of fibrosis (liver stiffness by transient elastography and the enhanced-liver-fibrosis score)	Not serious	Not serious	No meaningful changes in liver stiffness or enhanced-liver-fibrosis scores were observed at month 12. Liver stiffness by transient elastography Mean±SD change from baseline, kPa: Placebo (n= 55 patients): 1.34±7.56 Seladelpar (n= 96 patients): 0.24±4.39 Enhanced liver fibrosis score Mean±SD change from baseline Placebo (n= 57 patients) : -0.002±0.56 Seladelpar (n= 113 patients) : 0.06±0.60
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Progression of fibrosis	Not Serious	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH						

References:

Hirschfield G.M. et al., A Phase 3 Trial of Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med. 2024 Feb 29;390(9):783-794. doi: 10.1056/NEJMoa2312100. Epub 2024 Feb 21. PMID: 38381664.

Foot notes:

* Since the included study is a randomized controlled trial, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria

Endpoint Adverse events

- Hirschfield et al. 2024 analyzed the effect of oral Seladelpar (10 mg once daily) for up to 12 months vs. placebo with or without UDCA in patients with PBC who had an inadequate response to or who had a history of unacceptable side effects with UDCA. 93.8% received ursodeoxycholic acid as standard-of-care background therapy. In summary 193 patients were included for the outcome “Adverse events”.
- As specified in the SoF-table 4, similar percentages of patients in the two groups had adverse events or serious adverse events.
- Since the included study is a RCT, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 4).
- No downgrades were performed due to risk of bias, imprecision, indirectness, inconsistency or other considerations.
- **Consequently, we rated the quality of evidence for the Outcome ‘Adverse events’ in the RCT of Hirschfield et al. 2024 as HIGH (⊕⊕⊕⊕).**

Table 4: Narrative Summary of Findings PICO 3.6 Outcome “Adverse events”

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Hirschfield et al. 2024	Not serious	Patients 18 – 75 with a diagnosis of PBC who had an inadequate response to or who had a history of unacceptable side effects with UDCA	Oral seladelpar at a dose of 10 mg daily for up to 12 months along with ursodeoxycholic acid, or without ursodeoxycholic acid (n = 128) (93.8% received ursodeoxycholic acid as standard-of-care background therapy)	Matching placebo along with ursodeoxycholic acid, or without ursodeoxycholic acid (n = 65)	Adverse events	Not serious	Not serious	**Adverse events were reported in 86.7% of the patients in the seladelpar group and in 84.6% in the placebo group, and serious adverse events in 7.0% and 6.2%, respectively.** Adverse events that were reported more often in the seladelpar group than in the placebo group (i.e., with a between-group difference of >1 percentage points) included Covid-19 (18.0% vs. 15.4%), headache (7.8% vs. 3.1%), abdominal pain (7.0% vs. 1.5%), nausea (6.2% vs. 4.6%), and abdominal distention (6.2% vs. 3.1%); these were mild or moderate in severity and did not result in discontinuation of seladelpar or placebo
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Not Serious	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⨁⨁⨁⨁	HIGH						

References:

Hirschfield G.M. et al., A Phase 3 Trial of Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med. 2024 Feb 29;390(9):783-794. doi: 10.1056/NEJMoa2312100. Epub 2024 Feb 21. PMID: 38381664.

Foot notes:
* Since the included study is a randomized controlled trial, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

U2024 PICO 3.7 AILE (New PICO)

Population: PBC patient with pruritus
Intervention: Linerixibat
Comparison: Off Label treatments / SOC
Outcome: Improvement of pruritus

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed the Phase IIb Randomized controlled trial (RCT) of Levy et al. 2023 for this PICO question.
The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):
Endpoint Improvement of pruritus

- Levy et al. 2024 analyzed the effect of Linerixibat (once daily: 20 mg n = 16; 90 mg, n = 23; 180 mg n = 27; or twice daily: 40 mg n = 23; 90 mg n = 22) for 12 weeks followed by matching placebo for 4 weeks vs. placebo for 16 weeks in patients aged 18–80 years with proven PBC and cholestatic pruritus. In summary 147 patients were included for the outcome "dose-related changes in mean worst daily itch (MWDI) score after 12 weeks of treatment".
- As specified in the Summary of Findings (SoF)-table 1, Linerixibat groups exhibited ≥2-point mean reductions in MWDI from baseline at week 16; however, differences from placebo were not significant in the intention-to-treat population due to high placebo response. Post hoc analysis of change from baseline in monthly itch score over the treatment period showed significant differences between placebo and linerixibat 180 mg once daily, 40 mg twice daily and 90 mg twice daily. A significant relationship between total daily dose and response was observed post hoc in the per protocol population.
- Since the included study is a RCT, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 1).
- We downgraded the evidence by one level due to the small number of patients in the individual dosage groups.
- In addition, we noticed some indirectness to the PICO question, as the comparison group is placebo and not as defined in the PICO question "Off Label treatment / SOC". However, we have decided not to downgrade, as we did not consider this indirectness to be serious.
- There was no downgrading due to risk of bias. However, when interpreting the results of the per-protocol analysis, it should be noted that this analysis method has a risk of bias and should be interpreted with caution.
- No downgrades were performed due to inconsistency or other considerations.
- **Consequently, we rated the quality of evidence for the Outcome 'Improvement of pruritus' in the RCT of Levy et al. 2024 as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).**

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 3.7 Outcome "Improvement of pruritus"

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Levy et al. 2024	Not serious	Patients aged 18–80 years with proven PBC and cholestatic pruritus	Linerixibat (once daily: 20 mg n = 16; 90 mg, n = 23; 180 mg n = 27; twice daily: 40 mg n = 23; 90 mg n = 22). for 12 weeks followed by matching	Placebo (n = 36) for 16 weeks	dose-related changes in mean worst daily itch (MWDI) score after 12 weeks of treatment	Some indirectness to the PICO question as the comparison group is placebo	Imprecision due to the small number of patients included in the individual dosing groups	N= 147 patients in total Linerixibat groups exhibited ≥2-point mean reductions in MWDI from baseline at week 16; however, **differences from placebo were not significant (P = .1106).** Consequently, there was no evidence of a significant relationship between linerixibat dose and **the primary endpoint, and dose linearity could not be confirmed in the ITT population.**

			placebo for 4 weeks.					Post hoc analysis of change from baseline in monthly itch score over the treatment period (Phase 3 endpoint) showed **significant differences between placebo and linerixibat 180 mg once daily (LS mean [95% CI] change, –0.9 [–1.76 to –0.03]; P = .0424),40 mg twice (–1.16 [–2.05 to –0.28]; P = .0105) and 90 mg twice daily (–0.95 [–1.85 to –0.06]; P = .0370)** . A significant relationship between total daily dose and response was observed post hoc in the **per protocol population (P = .0542).**
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Pruritus	Not Serious	Not serious				Not serious	Serious[1]	None
GRADE	⊕⊕⊕⊖	MODERATE						

References:

- **Levy C, Kendrick S, Bowlus CL, Tanaka A, Jones D, Kremer AE, Mayo MJ, Haque N, von Maltzahn R, Allinder M, Swift B, McLaughlin MM, Hirschfield GM; GLIMMER Study Group. GLIMMER: A Randomized Phase 2b Dose-Ranging Trial of Linerixibat in Primary Biliary Cholangitis Patients With Pruritus. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023 Jul;21(7):1902-1912.e13. doi: 10.1016/j.cgh.2022.10.032. Epub 2022 Nov 4. PMID: 36343847.**

Foot notes:

* Since the included study is a randomized controlled trial, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria

[1]We downgraded the evidence by one level due to the small number of patients in the individual dosage groups.

Endpoint Adverse events

- Levy et al. 2024 analyzed the effect of Linerixibat (once daily: 20 mg n = 16; 90 mg, n = 23; 180 mg n = 27; or twice daily: 40 mg n = 23; 90 mg n = 22) for 12 weeks followed by matching placebo for 4 weeks vs. placebo for 16 weeks in patients aged 18–80 years with proven PBC and cholestatic pruritus. In summary 147 patients were included for the outcome “Adverse events”.
- As specified in the Summary of Findings (SoF)-table 2, AEs occurred in 67% of patients in the placebo group and 69%–93% of patients in the linerixibat groups; the most common were diarrhea (11% for placebo, 38%–68% for linerixibat) and abdominal pain (8% for placebo, 9%–30% for linerixibat), which were more frequently observed at higher linerixibat doses.
- Since the included study is a RCT, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 2).

- We noticed some indirectness to the PICO question, as the comparison group is placebo and not as defined in the PICO question “Off Label treatment / SOC”. However, we have decided not to downgrade, as we did not consider this indirectness to be serious.
- We downgraded the evidence by one level due to the small number of patients in the individual dosage groups.
- No downgrades were performed due to risk of bias, inconsistency or other considerations.

- **Consequently, we rated the quality of evidence for the Outcome ‘Adverse events’ in the RCT of Levy et al. 2024 as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).**

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 3.7 Outcome “Adverse events”

Author	**Risk of bias**	**Inconsistency**				**Indirectness**	**Imprecision**	**Effect**
		Population	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**			
Levy et al. 2024	Not serious	Patients aged 18–80 years with proven PBC and cholestatic pruritus	Linerixibat (once daily: 20 mg n = 16; 90 mg, n = 23; 180 mg n = 27; twice daily: 40 mg n = 23; 90 mg n = 22). for 12 weeks followed by matching placebo for 4 weeks.	Placebo (n = 36) for 16 weeks	dose-related changes in mean worst daily itch (MWDI) score after 12 weeks of treatment	Some indirectness to the PICO question as the comparison group is placebo	Not serious	**AEs occurred in 67% of patients in the placebo group and 69%–93% of patients in the linerixibat groups**; the most common were **diarrhea** (11% for placebo, 38%–68% for linerixibat) and **abdominal pain** (8% for placebo, 9%–30% for linerixibat), which were more frequently observed at higher linerixibat doses. There was 1 on-treatment serious AE and 2 posttreatment serious AEs not considered to be related to linerixibat. There were no deaths during the study.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Not Serious	Not serious				Not serious	Serious[1]	None
GRADE	⊕⊕⊕⊖	MODERATE						

References:

- **Levy C, Kendrick S, Bowlus CL, Tanaka A, Jones D, Kremer AE, Mayo MJ, Haque N, von Maltzahn R, Allinder M, Swift B, McLaughlin MM, Hirschfield GM; GLIMMER Study Group. GLIMMER: A Randomized Phase 2b Dose-Ranging Trial of Linerixibat in Primary Biliary Cholangitis Patients With Pruritus. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023 Jul;21(7):1902-1912.e13. doi: 10.1016/j.cgh.2022.10.032. Epub 2022 Nov 4. PMID: 36343847.**

Foot notes:
* Since the included study is a randomized controlled trial, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
[1]We downgraded the evidence by one level due to the small number of patients in the individual dosage groups.

U2024_PICO 4.1 AILE

Population: PSC patients
Intervention: Endoscopy (balloon dilatation or stenting)
Comparison: No treatment
Outcome: Transplant-free survival OR progression of fibrosis, Normalization of cholestatic liver enzymes AND/OR Alkaline Phosphatase AND/OR Bilirubin AND/OR GGT

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis. The systematic search and screening revealed **two studies for this PICO question**. The **systematic review and meta-analysis of Dhaliwal et al. 2022** and the **systematic review and meta-analysis of Ferreira et al. 2021.** The study details are shown in the corresponding evidence tables. There were no studies available, which analyzed the comparison of interest: Endoscopy (balloon dilatation or stenting) vs. no treatment.

An update of the systematic literature search was carried out in 2024 (April to September). Thereby, the retrospective cohort study by Han S et al., 2022 was identified. The review by Ferreira et al., 2021 from the previous update also analyzed data from a congress abstract by Han et al., 2017. We suspect that these data partly overlap, but also partly contain new data. Therefore, the study was also evaluated.
Furthermore, two retrospective cohort studies were nominated by the clinical experts of the working group: Rupp et al. 2019 and Eaton et al. 2022.

Results of the systematic review and meta-analysis of Ferreira et al. 2021 Stent vs. balloon dilatation:

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):
Endpoint Transplant rate
- **Ferreira et al. 2021** analyzed stent vs. balloon dilatation for the treatment of dominant strictures in PSC patients. They included **two observational studies with 259 patients** for the outcome **transplant rate.** Because all included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default **(see table 1).**
  The following primary studies were used in the meta-analysis:
  - Han S, Xu A, Shah RJ. Tu1435 ERCP with balloon dilation alone or balloon dilation with stenting for dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. Gastrointestinal Endoscopy 2017;85:AB625- AB626
  - Kaya M, Petersen BT, Angulo P, et al. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2001;96:1059-1066.

- In summary, the authors of the systematic review found no significant differences between stent vs. balloon dilatation regarding the outcome transplant rate (Risk difference -0.09; 95% CI, -0.19 to 0.01).
- The risk of bias analysis done by the authors of the systematic review revealed a high risk of bias. Therefore, we downgraded the quality of evidence one level.
- We downgraded for indirectness to the PICO question as the included studies did not compare endoscopy with no treatment.
- No downgrades were performed for heterogeneity or imprecision.
- **Consequently, we rated the quality for the outcome 'transplant rate' in the meta-analysis of Ferreira et al. 2021 as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).**

During the 2024 literature update the retrospective cohort study of Han et al., 2022 was additionally included in this analysis. Han et al. 2022 analyzed 169 patients with PSC who received an ERCP and were found to have a dominant stricture (DS). 115 patients received both balloon dilatation and stenting, the other 54 patients received balloon dilatation alone for therapy. For more details see table 1a and evidence table.
Regarding the Outcome 'transplant rate' the multivariate analysis revealed that there was no difference in the risk of liver transplantation between the stenting and dilation group compared to the dilation alone group:

aHR: 0.67 (95% CI: 0.33– 1.32).

In addition, no significant effect was found for the time to transplantation between the two groups (3.4 years in stenting and dilation group vs. 3.3 years in dilation alone group) in those who received transplantation.
In summary, the authors found no significant difference in 'transplant rate' for both groups and thus confirm the previous findings regarding the outcome 'transplant rate'.

The retrospective cohort study of Eaton et al. 2022 was nominated by the clinical experts of the working groups and therefore included in the present analysis. Eaton et al. 2022 analyzed 226 patients (124 in the derivation cohort and 102 in the validation cohort) with PSC undergoing ERCP.
Regarding the outcome "liver transplantation" the authors found that during the follow-up time 40 patients in the derivation cohort and 37 patients in the validation cohort had a liver transplantion. In the multivariate analysis a higher MRS at the time of index ERCP, lower total serum bilirubin before the index ERCP and persistence of jaundice after endoscopic therapy were identified as variables independently associated with liver transplantation (or death).

Furthermore, the retrospective cohort study of Rupp et al. 2019 was nominated by the clinical experts of the working group. Rupp et al. 2019 analyzed 286 patients with PSC and compared patients undergoing schedulded ERCP (n = 133) with patients undergoing on demand ERCP (n = 153).
The authors found that patients in the scheduled group had significantly longer transplantation-free survival compared with patients in the on-demand group. However, the benefit of scheduled ERCP was significant only in patients with the initial (17.1%) or later (45.5%) diagnosis of a DS (17.8 vs 11.1 years; log-rank: p<0.001). IBD (p=0.03), DS (p=0.006), higher Mayo Risk Score (p=0.02) and non-adherence to scheduled endoscopy (p=0.005) were independently associated with transplantation-free survival.

- Because all included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
- We downgraded for indirectness to the PICO question as the included studies did not compare endoscopy with no treatment.
- No downgrades were performed for ROB, heterogeneity or imprecision.
- Therefore, we rated the quality for the outcome 'transplant rate' in the individual studies of Han et al. 2022, Eaton et al. 2022 and Rupp et al. 2019 as VERY LOW (⊕⊕⊖⊖).
- Han's study analyzed several patients. However, as mentioned above, we cannot estimate from the available data how many new patients have been added since the 2017 abstract (included in Ferreira et al. 2021).

- **Taken together, we rated the quality for the outcome 'transplant rate' in the meta-analysis of Ferreira et al. 2021 and the individual studies of Han et al. 2022, Eaton et al. 2022 and Rupp et al. 2019 as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).**

Table 1: Summary of Findings Table PICO 4.1: Stent vs. balloon dilatation - Transplant rate

Quality assessment							Effect				
No. of studies (patients)	**Study design#**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Dilatation events**	**Stent events**	**Risk Difference**	**Quality**	**Importance**
Transplant rate											
2 studies (259 participants)	Observational	Serious[1]	Not Serious	Serious[2]	Not serious	None	17/99	41/160	-0.09 [-0.19, 0.01]	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).	CRITICAL

References:

Meta-analysis:

- Ferreira, Mtgb et al. Stent versus Balloon Dilation for the Treatment of Dominant Strictures in Primary Sclerosing Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Endosc. 54. 833-842. 2021

Primary studies included in the meta-analysis:

- Han S, Xu A, Shah RJ. Tu1435 ERCP with balloon dilation alone or balloon dilation with stenting for dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. Gastrointestinal Endoscopy 2017;85:AB625- AB626
- Kaya M, Petersen BT, Angulo P, et al. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2001;96:1059-1066.

Footnotes:

 # Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

[1] The risk of bias analysis done by the authors of the systematic review revealed a high risk of bias. Therefore, we downgraded the quality of evidence one level.

[2] We downgraded for indirectness to the PICO question as the included studies did not compare endoscopy with no treatment.

Update 2024: Table 1a: Narrative Summary of Findings PICO 4.1 Transplant free survival/Transplant rate (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**			
Han et al. 2022	Not serious NOS 9/9	Patients with PSC in Ohio/USA	Dilation and stent placement	Dilation alone	Transplant rate	Serious	**Stenting and dilation**: 68 (95 % CI: 5.2–8.8) per 100 person-years **Dilation alone**: 3.7 (95 % CI: 2.1–6.0) per 100 person-years	Multivariate analysis: **aHR: 0.67 [95% CI: 0.33–1.32]** p=0.25
Han et al. 2022	Not serious NOS 9/9	Patients with PSC in Ohio/USA	Dilation and stent placement	Dilation alone	Time to transplantation	Serious		3.4 years in **stenting and dilation** vs. 3.3 years in **dilation alone** in those who received transplantation.
Eaton et al. 2022	Not serious NOS 7/9	Patients with PSC in Rochester /USA (derivation cohort) and Europe (validation cohort)	ERCP (endoscopic biliary balloon dilation and/or stent placement)	/	Liver transplantation	Serious		40 patients in the derivation had a liver transplant 37 patients in the validation cohort had a liver transplantation Multivariable analysis identified three variables independently associated with death or transplant, -higher MRS at the time of index ERCP (P < 0.0001; HR, 2.33; 95% CI, 1.73-3.13 for every 1-point increase) -lower total serum bilirubin before the index ERCP (P = 0.031; HR, 0.91; 95% CI, 0.84-0.99 for every 1 mg/dL increase) -persistence of jaundice after endoscopic therapy (P

								= 0.003; HR, 2.30; 95% CI, 1.32-4.01).
Rupp et al. 2019	Not serious (8/9)	Patients with PSC in Heidelberg / Germany	Scheduled endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)	On-demand endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP).	Transplant-free survival	Serious		Patients in the scheduled group had significantly longer transplantation-free survival compared with patients in the on-demand group (5-year survival rate: 84% vs 67%; 10-year survival rate: 69% vs 50%; 20-year survival rate: 40% vs 25%). Analysis of time to event (event defined as transplantation or death) showed significant difference between both groups (17.9 vs 15.2 years; log-rank: p=0.008) However, the benefit of scheduled ERCP was significant only in patients with the initial (17.1%) or later (45.5%) diagnosis of a DS (17.8 vs 11.1 years; log-rank: p<0.001). IBD (p=0.03), DS (p=0.006), higher Mayo Risk Score (p=0.02) and non-adherence to scheduled endoscopy (p=0.005) were independently associated with transplantation-free survival.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Transplant rate	Not serious	Not serious				Serious[1]	Not serious	None

GRADE	⊕⊖⊖⊖	Very low*			

Reference:

- Han, S. et al. Benefit of endoscopic stenting for dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. Endosc Int Open. 10. E1163-E1168. 2022
- Eaton, John E. Predictors of Jaundice Resolution and Survival After Endoscopic Treatment of Primary Sclerosing Cholangitis. Hepatology communications. 6. . 2022
- Rupp, Christian. Effect of scheduled endoscopic dilatation of dominant strictures on outcome in patients with primary sclerosing cholangitis. Gut. 68. . 2019

Footnotes:

* Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default **and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] We downgraded for indirectness to the PICO question as the included studies did not compare endoscopy with no treatment.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint 5-year survival rate

- **Ferreira et al. 2021** analyzed stent vs. balloon dilatation for the treatment of dominant strictures in PSC patients. They included **one observational study with 95 patients** for the outcome **'5-year survival rate'**. Because all included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default **(see table 2).**
- The following primary studies were used in the meta-analysis:
  - Al-Lehibi AH, Kumar N, Ammar T, et al. T1572: experience with endo- scopic therapy in patients with primary sclerosing cholangitis. Gastroin- testinal Endoscopy 2010;71:AB
- In summary the included study reported higher rates of 5-year survival in the dilation group.
- The risk of bias analysis done by the authors of the systematic review revealed a high risk of bias. Therefore, we downgraded the quality of evidence one level.
- We downgraded for indirectness to the PICO question as the included studies did not compare endoscopy with no treatment.
- No downgrades were performed for heterogeneity or imprecision.
- **Consequently, we rated the quality for the outcome '5-year survival rate' in the meta-analysis of Ferreira et al. 2021 as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).**

Furthermore, the retrospective cohort study of Rupp et al. 2019 was nominated by the clinical experts of the working group. Rupp et al. 2019 analyzed 286 patients with PSC and compared patients undergoing schedulded ERCP (n = 133) with patients undergoing on demand ERCP (n = 153).
The authors found that superior survival was found for the scheduled group in the entire study cohort and the subgroup of patients with DS (entire cohort: 28.3 vs 21.9 years; log-rank: p=0.001; DS at first diagnosis: 28.3 vs 18.2 years; log-rank: p<0.001)

- Because the study of Rupp et al. 2019 was observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
- We downgraded for indirectness to the PICO question as Rupp et al. 2019 did not compare endoscopy with no treatment.

- No downgrades were performed for ROB, heterogeneity or imprecision.
- Therefore, we rated the quality for the outcome 'survival' in the individual study of Rupp et al. 2019 as VERY LOW (⊕⊕⊖⊖).
- **Taken together, we rated the quality for the outcome '5-year survival rate' in the meta-analysis of Ferreira et al. 2021 and the individual study of Rupp et al. 2019 as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).**

Table 2: Summary of Findings Table PICO 4.1: Stent vs. balloon dilatation - 5-year overall survival

Quality assessment#							Effect				
No. of studies (patients)	**Study design#**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Dilatation events**	**Stent events**	**Risk Difference**	**Quality**	**Importance**
5-year survival rate											
1 study (188 participants)	Observational	Serious[1]	Not Serious	Serious[2]	Not serious	None	n.a.	n.a.	The included study reported higher rates of 5-year survival in the dilation group.	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL

References:

Meta-analysis:

- **Ferreira, Mtgb et al. Stent versus Balloon Dilation for the Treatment of Dominant Strictures in Primary Sclerosing Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Endosc. 54. 833-842. 2021**

Primary studies included in the meta-analysis:

- Al-Lehibi AH, Kumar N, Ammar T, et al. T1572: experience with endo- scopic therapy in patients with primary sclerosing cholangitis. Gastroin- testinal Endoscopy 2010;71:AB

Footnotes:

 # Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.
[1] The risk of bias analysis done by the authors of the systematic review revealed a high risk of bias. Therefore, we downgraded the quality of evidence one level.
[2] We downgraded for indirectness to the PICO question as the included studies did not compare endoscopy with no treatment.

Update 2024: Table 2a: Narrative Summary of Findings PICO 4.1 Survival (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Rupp et al. 2019	Not serious (8/9)	Patients with PSC in Heidelberg / Germany	Scheduled endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)	On-demand endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP).	Survival	Serious		When considering only death as endpoint superior survival was found for the scheduled group in the entire study cohort and the subgroup of patients with DS (entire cohort: 28.3 vs 21.9 years; log-rank: p=0.001; DS at first diagnosis: 28.3 vs 18.2 years; log-rank: p<0.001)
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Survival	Not serious	Not serious				Serious[1]	Not serious	None
GRADE	⨁⊖⊖⊖	Very low*						

Reference:
- Rupp, Christian. Effect of scheduled endoscopic dilatation of dominant strictures on outcome in patients with primary sclerosing cholangitis. Gut. 68. . 2019

Footnotes:
* Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
[1] We downgraded for indirectness to the PICO question as the included studies did not compare endoscopy with no treatment.

Endpoint Total Adverse events
- **Ferreira et al. 2021** analyzed stent vs. balloon dilatation for the treatment of dominant strictures in PSC patients. They included **two observational studies and one RCT with overall 206 patients** for the outcome '**Total adverse events rate'.** Because the observational studies included more patients in total, the certainty of evidence was graded as LOW by default **(see table 3).**

- Among the 206 patients included, balloon dilation was associated with a significantly decreased rate of total adverse events (Risk Difference -0.34; 95% CI, -0.45 to -0.23; I^2 =61%).
- The following primary studies were used in the meta-analysis:
    - Kaya M, Petersen BT, Angulo P, et al. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2001;96:1059-1066.
    - Navaneethan U, Jegadeesan R, Hammel J, Sanaka MR, Vargo JJ, Parsi MA. Su1646 endoscopic treatment of dominant biliary strictures in primary sclerosing cholangitis patients: comparison of adverse events assoiated with balloon dilation with and without stenting. Gastrointestinal Endoscopy 2015;81:AB3
    - Ponsioen CY, Arnelo U, Bergquist A, et al. No superiority of stents vs balloon dilatation for dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2018;155:752-75
- I^2 indicated some heterogeneity, but this could be explained due to the type of adverse event and therefore we decided not to downgrade for inconsistency.
- The risk of bias analysis done by the authors of the systematic review revealed a high risk of bias. Therefore, we downgraded the quality of evidence one level.
- We downgraded for indirectness to the PICO question as the included studies did not compare endoscopy with no treatment.
- No downgrades were performed for imprecision.
- **Consequently, we rated the quality for the outcome 'Total Adverse events' in the meta-analysis of Ferreira et al. 2021 as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).**

During the 2024 literature update the retrospective cohort study of Han et al., 2022 was additionally included in this analysis. Han et al. 2022 analyzed 169 patients with PSC who received an ERCP and were found to have a dominant stricture (DS). 115 patients received both balloon dilatation and stenting, the other 54 patients received balloon dilatation alone for therapy. For more details see table 3a and the respective evidence table.
Regarding the Outcome 'adverse events' Han et al. 2022 found a significantly higher rate of AEs (33.1 %) in the stenting and dilation arm compared to the dilation alone cohort with stent occlusion resulting in cholangitis (21.8 %) representing the majority of AEs in the stenting cohort. There was no difference in post-ERCP pancreatitis between the two cohorts (8.1 % in stenting and dilation cohort vs. 9.4 % in dilation alone cohort).

The retrospective cohort study of Eaton et al. 2022 was nominated by the clinical experts of the working groups and therefore included in the present analysis. Eaton et al. 2022 analyzed 226 patients (124 in the derivation cohort and 102 in the validation cohort) with PSC undergoing ERCP.
The authors noted that adverse events likely due to ERCP included pancreatitis (six), pain requiring hospitalization (two), ductal contrast extravasation (one), and bacterial cholangitis or sepsis (three).
Furthermore, the retrospective cohort study of Rupp et al. 2019 was nominated by the clinical experts of the working group. Rupp et al. 2019 analyzed 286 patients with PSC and compared patients undergoing schedulded ERCP (n = 133) with patients undergoing on demand ERCP (n = 153).
The authors could not detect any difference between the scheduled and on-demand groups concerning complication rates. Complications calculated per patient included post-ERCP pancreatitis (13 occurrences in 11 patients, 3.8%, treated by conservative routine measures), bacterial cholangitis (eight occurrences in five patients; 1.8%) and bile duct perforation (one occurrence in one patient; 0.3%).

- Because all included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
- We downgraded for indirectness to the PICO question as the included studies did not compare endoscopy with no treatment.
- No downgrades were performed for ROB, heterogeneity or imprecision regarding the individual studies.

- Therefore, we rated the quality for the outcome 'adverse events' in the individual study of Han et al. 2022, Eaton et al. 2022 and Rupp et al. 2019 as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).
- **In summary, both the META-analysis and the individual studies found an increased risk of adverse events after stenting. Therefore, the new, additional study increases our confidence into the available evidence and as a consequence we rated the quality for the outcome 'adverse events' in the meta-analysis of Ferreira et al. 2021 and the individual study of Han et al. 2022 as LOW (⊕⊕⊖⊖).**

Table 3: Summary of Findings Table PICO 4.1: Stent vs. balloon dilatation - Adverse events

Quality assessment#							Effect				
No. of studies (patients)	**Study design#**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Dilatation events**	**Stent events**	**Risk Difference**	**Quality**	**Importance**
Total Adverse events											
3 studies (206 participants)	Observational+ RCT	Serious[1]	Not Serious [2]	Serious[3]	Not serious	None	7/79	46/127	RD, -0.34; 95% CI, -0.45 to -0.23)	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL

References:

Meta-analysis:

- **Ferreira, Mtgb et al. Stent versus Balloon Dilation for the Treatment of Dominant Strictures in Primary Sclerosing Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Endosc. 54. 833-842. 2021**

Primary studies included in the meta-analysis:

- Kaya M, Petersen BT, Angulo P, et al. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2001;96:1059-1066.
- Navaneethan U, Jegadeesan R, Hammel J, Sanaka MR, Vargo JJ, Parsi MA. Su1646 endoscopic treatment of dominant biliary strictures in primary sclerosing cholangitis patients: comparison of adverse events asso-ciated with balloon dilation with and without stenting. Gastrointestinal Endoscopy 2015;81:AB3
- Ponsioen CY, Arnelo U, Bergquist A, et al. No superiority of stents vs balloon dilatation for dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2018;155:752-75

Footnotes:

[#] Because the observational studies included more patients in total, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.
[1] The risk of bias analysis done by the authors of the systematic review revealed a high risk of bias. Therefore, we downgraded the quality of evidence one level.
[2] I2 indicated some heterogeneity, but this could be explained due to the type of adverse event and therefore we decided not to downgrade for inconsistency.
[3] We downgraded for indirectness to the PICO question as the included studies did not compare endoscopy with no treatment.

Update 2024: Table 3a: Narrative Summary of Findings PICO 4.1 Adverse Events (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Han et al. 2022	Not serious NOS 9/9	Patients with PSC in Ohio/USA	Dilation and stent placement	Dilation alone	Adverse events	Not serious	Balloon dilatation and stenting: 115 patients Balloon dilatation alone: 54 patients	The stenting and dilation arm had a significantly higher rate of AEs (33.1 %) compared to the dilation alone cohort with stent occlusion resulting in cholangitis (21.8 %) representing the vast majority of AEs in the stenting cohort. There was no difference in post-ERCP pancreatitis between the two cohorts (8.1 % in stenting and dilation cohort vs. 9.4 % in dilation alone cohort).
Eaton et al. 2022	Not serious NOS 7/9	Patients with PSC in Rochester /USA (derivation cohort) and Europe (validation cohort)	ERCP (endoscopic biliary balloon dilation and/or stent placement)	/	Adverse events	Serious		Adverse events likely due to ERCP included pancreatitis (six), pain requiring hospitalization (two), ductal contrast extravasation (one), and bacterial cholangitis or sepsis (three).
Rupp et al. 2019	Not serious (8/9)	Patients with PSC in Heidelberg / Germany	Scheduled endoscopic retrograde	On-demand endoscopic retrograde cholangiopan	Adverse events	Serious		Complications calculated per patient included post-ERCP pancreatitis (13 occurrences in 11 patients, 3.8%, treated by

			cholangiopancreatography (ERCP)	creatography (ERCP).				conservative routine measures), bacterial cholangitis (eight occurrences in five patients; 1.8%) and bile duct perforation (one occurrence in one patient; 0.3%). We could not detect any difference between the scheduled and on-demand groups concerning complication rates.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Not serious	Not serious			Serious[1]	Not serious	None	
GRADE	⊕⊖⊖⊖	Very Low*						

References:

- Han, S. et al. Benefit of endoscopic stenting for dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. Endosc Int Open. 10. E1163-E1168. 2022
- Eaton, John E. Predictors of Jaundice Resolution and Survival After Endoscopic Treatment of Primary Sclerosing Cholangitis. Hepatology communications. 6. . 2022
- Rupp, Christian. Effect of scheduled endoscopic dilatation of dominant strictures on outcome in patients with primary sclerosing cholangitis. Gut. 68. . 2019

Footnotes:

* Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default **and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1]We downgraded for indirectness to the PICO question as the included studies did not compare endoscopy with no treatment.

Results of the systematic review and meta-analysis of Dhaliwal et al. 2022 Balloon vs. balloon + stent

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint Clinical success

- **Dhaliwal et al. 2022** analyzed endoscopic balloon dilatation vs. balloon dilatation + stenting for dominant strictures in PSC patients. They included **six observational studies and one RCT with 243 patients** in total for the balloon dilatation alone group **and one observational study and one RCT with 59** patients in total for the balloon dilatation +stenting group. Because the observational studies included more patients in total, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria **(see table 4).**

- The following primary studies were used in the meta-analysis:
  balloon dilatation alone:
  - Johnson GK, Saeian K, Geenen JE. Primary sclerosing cholangitis treated by endoscopic biliary dilation: review and long-term follow-up evaluation. Curr Gastroenterol Rep 2006;8:147-155.
  - Kaya M, Petersen BT, Angulo P, et al. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2001;96:1059-1066.
  - Ponsioen CY, Arnelo U, Bergquist A, et al. No superiority of stents vs balloon dilatation for dominant strictures in patients with primarysclerosing cholangitis. Gastroenterology 2018;155:752-759.
  - Stiehl A, Rudolph G, Klöters-Plachky P, Sauer P, Walker S. Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. J Hepatol 2002;36:151-156.
  - Wagner S, Gebel M, Meier P, et al. Endoscopic management of biliary tract strictures in primary sclerosing cholangitis. Endoscopy 1996;28:546-551
  - Gotthardt DN, Rudolph G, Klöters-Plachky P, Kulaksiz H, Stiehl A. Endoscopic dilation of dominant stenoses in primary sclerosing cholangitis: outcome after long-term treatment. Gastrointest Endosc 2010;71:527-534.
  - Lee JG, Schutz SM, England RE, Leung JW, Cotton PB. Endoscopictherapy of sclerosing cholangitis. Hepatology 1995;21:661-667

  balloon dilatation +stenting group:
  - Ponsioen CY, Arnelo U, Bergquist A, et al. No superiority of stents vs balloon dilatation for dominant strictures in patients withprimarysclerosing cholangitis. Gastroenterology 2018;155:752-759.
  - van Milligen de Wit AW, van Bracht J, Rauws EA, Jones EA,Tytgat GN, Huibregtse K. Endoscopic stent therapy for dominant extrahepatic bile duct strictures in primary sclerosing cholangitis. Gastrointest Endosc 1996;44:293-299.
- The outcome clinical success was defined in most studies as improvement in liver enzymes or symptoms such as fever, abdominal pain, pruritus, and fatigue.
- In summary, the pooled clinical success for balloon dilation was 86.5% compared to 70.8% for balloon plus stent, P<0.001 for the difference between these two groups.
- Considerable heterogeneity was noted (I^2 >79%), which was not explored through further analyses and could therefore not be explained. Consequently, we downgraded one level due to heterogeneity.
- We downgraded for indirectness to the PICO question as the included studies did not compare endoscopy with no treatment.
- No downgrades were performed for risk of bias or imprecision.
- **Consequently, we rated the quality for the outcome 'Clinical success' in the meta-analysis of Dhaliwal et al. 2022 as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).**

Table 4: Summary of Findings Table PICO 4.1: Balloon dilatation vs. balloon dilatation + stenting – Clinical success

Quality assessment	Effect		

No. of studies (patients)	Study design#	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Balloon dilatation alone events	Balloon dilatation + stenting events	Pooled Clinical success	Quality	Importance
Clinical success											
Balloon dilatation alone: 6 studies (243 patients), balloon + stent (2 studies with 59 patients)	Observational + RCT	Not serious	Serious[1]	Serious[2]	Not serious	None	210/243	40/59	**Balloon dilation alone:** 86.5% (95% confidence interval [CI] 66.6-95.4%; I2 =79.7) **Balloon dilatation + stent:** 70.8% (95%CI 37.7-90.7%; I2 =79.4%) **P<0.001 for the difference between these two groups.**	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL

References:

Meta-analysis:

- **Dhaliwal, A. S. et al. A comparison of balloon- versus stent-based approach for dominant strictures in primary sclerosing cholangitis: a meta-analysis. Ann Gastroenterol. 35. 307-316. 2022**

Primary studies included in the meta-analysis:

- balloon dilatation alone:
  - Johnson GK, Saeian K, Geenen JE. Primary sclerosing cholangitis treated by endoscopic biliary dilation: review and long-term follow-up evaluation. Curr Gastroenterol Rep 2006;8:147-155.
  - 29. Kaya M, Petersen BT, Angulo P, et al. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2001;96:1059-1066.
  - Ponsioen CY, Arnelo U, Bergquist A, et al. No superiority of stents vs balloon dilatation for dominant strictures in patients with primarysclerosing cholangitis. Gastroenterology 2018;155:752-759.
  - Stiehl A, Rudolph G, Klöters-Plachky P, Sauer P, Walker S. Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. J Hepatol 2002;36:151-156.
  - Wagner S, Gebel M, Meier P, et al. Endoscopic management of biliary tract strictures in primary sclerosing cholangitis. Endoscopy 1996;28:546-551
  - Gotthardt DN, Rudolph G, Klöters-Plachky P, Kulaksiz H, Stiehl A. Endoscopic dilation of dominant stenoses in primary sclerosing cholangitis: outcome after long-term treatment. Gastrointest Endosc 2010;71:527-534.
  - Lee JG, Schutz SM, England RE, Leung JW, Cotton PB. Endoscopictherapy of sclerosing cholangitis. Hepatology 1995;21:661-667

  balloon dilatation +stenting group:
  - Ponsioen CY, Arnelo U, Bergquist A, et al. No superiority of stents vs balloon dilatation for dominant strictures in patients withprimarysclerosing cholangitis. Gastroenterology 2018;155:752-759.
  - van Milligen de Wit AW, van Bracht J, Rauws EA, Jones EA,Tytgat GN, Huibregtse K. Endoscopic stent therapy for dominant extrahepatic bile duct strictures in primary sclerosing cholangitis.

Footnotes:
[#] Because the observational studies included more patients in total, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.
[1] Considerable heterogeneity was noted (I^2 >79%), which was not explored through further analyses and could therefore not be explained. Consequently, we downgraded one level due to heterogeneity.
[2]We downgraded for indirectness to the PICO question as the included studies did not compare endoscopy with no treatment.

Endpoint Adverse events

- **Dhaliwal et al. 2022** analyzed endoscopic balloon dilatation vs. balloon dilatation + stenting for dominant strictures in PSC patients. They included **eight observational studies and one RCT with 361 patients** in total for the balloon dilatation alone group and **three observational studies and one RCT with 95 patients** in total for the balloon dilatation +stenting group. Because the observational studies included more patients in total, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria **(see table 5).**
- The following primary studies were used in the meta-analysis:
    - Johnson GK, Saeian K, Geenen JE. Primary sclerosing cholangitis treated by endoscopic biliary dilation: review and long-term follow-up evaluation. Curr Gastroenterol Rep 2006;8:147-155.
    - Kaya M, Petersen BT, Angulo P, et al. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2001;96:1059-1066
    - Wagner S, Gebel M, Meier P, et al. Endoscopic management of biliary tract strictures in primary sclerosing cholangitis. Endoscopy 1996;28:546-551.
    - Gluck M, Cantone NR, Brandabur JJ, Patterson DJ, Bredfeldt JE, Kozarek RA. A twenty-year experience with endoscopic therapy for symptomatic primary sclerosing cholangitis. J Clin Gastroenterol 2008;42:1032-103 36.
    - Lee JG, Schutz SM, England RE, Leung JW, Cotton PB. Endoscopic therapy of sclerosing cholangitis. Hepatology 1995;21:661-667.
    - Ponsioen CY, Arnelo U, Bergquist A, et al. No superiority of stents vs balloon dilatation for dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2018;155:752-759.
    - van Milligen de Wit AW, van Bracht J, Rauws EA, Jones EA, Tytgat GN, Huibregtse K. Endoscopic stent therapy for dominant extrahepatic bile duct strictures in primary sclerosing cholangitis. Gastrointest Endosc 1996;44:293-29. 36.
    - Lee JG, Schutz SM, England RE, Leung JW, Cotton PB. Endoscopic therapy of sclerosing cholangitis. Hepatology 1995;21:661-667.
- The pooled rate of overall AE was 11.2% (95% CI 6.6%-18.4%; I2 =91%) for balloon dilation alone and 26.9% (95%CI 9.6-55.9%; I2 =93%) for balloon plus stent, with P<0.001 for the difference between these groups.
- Considerable heterogeneity was noted (I^2 >90%), which was not explored through further analyses and could therefore not be explained. Consequently, we downgraded one level due to heterogeneity.
- We downgraded for indirectness to the PICO question as the included studies did not compare endoscopy with no treatment.
- No downgrades were performed for risk of bias or imprecision.
- **Consequently, we rated the quality for the outcome 'Adverse events' in the meta-analysis of Dhaliwal et al. 2022 as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).**

Table 5: Summary of Findings Table PICO 4.1: Balloon dilatation vs. balloon dilatation + stenting – Adverse events

Quality assessment	Effect		

No. of studies (patients)	Study design#	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Balloon dilatation alone events	Balloon dilatation + stenting events	Pooled Clinical success	Quality	Importance
Adverse events											
Balloon dilatation alone: 9 studies (361 patients), balloon + stent (4 studies with 95 patients)	Observational + RCT	Not serious	Serious[1]	Serious[2]	Not serious	None	115	61	**Balloon dilation alone:** 11.2% (95% CI 6.6%-18.4%; I^2 =91%) **Balloon dilatation + stent:** 26.9% (95%CI 9.6-55.9%; I^2 =93% **P<0.001 for the difference between these two groups.**	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL

References:

Meta-analysis:

- **Dhaliwal, A. S. et al. A comparison of balloon- versus stent-based approach for dominant strictures in primary sclerosing cholangitis: a meta-analysis. Ann Gastroenterol. 35. 307-316. 2022**

Primary studies included in the meta-analysis:

- Johnson GK, Saeian K, Geenen JE. Primary sclerosing cholangitis treated by endoscopic biliary dilation: review and long-term follow-up evaluation. Curr Gastroenterol Rep 2006;8:147-155.

- Kaya M, Petersen BT, Angulo P, et al. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2001;96:1059-1066
- Wagner S, Gebel M, Meier P, et al. Endoscopic management of biliary tract strictures in primary sclerosing cholangitis. Endoscopy 1996;28:546-551.
- Gluck M, Cantone NR, Brandabur JJ, Patterson DJ, Bredfeldt JE, Kozarek RA. A twenty-year experience with endoscopic therapy for symptomatic primary sclerosing cholangitis. J Clin Gastroenterol 2008;42:1032-103 36.
- Lee JG, Schutz SM, England RE, Leung JW, Cotton PB. Endoscopic therapy of sclerosing cholangitis. Hepatology 1995;21:661-667.
- Ponsioen CY, Arnelo U, Bergquist A, et al. No superiority of stents vs balloon dilatation for dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2018;155:752-759.
- van Milligen de Wit AW, van Bracht J, Rauws EA, Jones EA, Tytgat GN, Huibregtse K. Endoscopic stent therapy for dominant extrahepatic bile duct strictures in primary sclerosing cholangitis. Gastrointest Endosc 1996;44:293-29. 36.
- Lee JG, Schutz SM, England RE, Leung JW, Cotton PB. Endoscopic therapy of sclerosing cholangitis. Hepatology 1995;21:661-667.

Footnotes:
[#] Because the observational studies included more patients in total, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.
[1] Considerable heterogeneity was noted (I^2 >90%), which was not explored through further analyses and could therefore not be explained. Consequently, we downgraded one level due to heterogeneity.
[2]We downgraded for indirectness to the PICO question as the included studies did not compare endoscopy with no treatment.

U2024_PICO: 4.2 AILE

Population:PSC patients
Intervention: UDCA
Comparison: No treatment
Outcome: Transplant-free survival OR progression of fibrosis, Normalization of cholestatic liver enzymes AND/OR Alkaline Phosphatase AND/OR Bilirubin AND/OR GGT

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed seven RCTs for this PICO question. Those RCTs are included in the Cochrane Review of **Poropat et al. 2011**.
The review was not identified in the systematic search because it was beyond the search period. Since most of the relevant studies were published before 2010 and no RCTs were published thereafter, it is reasonable to conclude that no recent review is available. Therefore, we decided to use the review by Poropat et al. 2011, as it summarizes the relevant studies on this PICO question and is of high quality.
Poropat et al. 2011 included patients at any age and does not differentiate between adults and children. Therefore, we included the retrospective cohort study of Deneau et al. 2018, which presents results for children only.

The prospective cohort study by **Black et al 2019** was also identified but ultimately, we refrained from including the study due to questionable relevance to the PICO question since it lacked a comparison group.
The study details are shown in the corresponding evidence table. An update of the systematic literature search was carried out in May 2024. Thereby no new literature was found for this PICO question.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):
Endpoint: Transplant-free survival (any age):

- **Poropat et al 2011** analyzed the effect of bile acids in comparison to placebo regarding the endpoint **all-cause mortality at any age** and included **eight** randomized controlled trials in the meta-analysis.

  The following primary studies were used in the meta-analysis:
  - Beuers U, Spengler U, Kruis W, Aydemir U, Wiebecke B, Heldwein W, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. Hepatology 1992;16(3):707–14. MEDLINE: 1505913
  - de Maria N, Colantoni A, Rosenbloom E, van Thiel DH. Ursodeoxycholic acid does not improve the clinical course of primary sclerosing cholangitis over a 2-year period. Hepato-Gastroenterology 1996;43(12):1472–9. MEDLINE: 8975951
  - Lindor KD, for the Mayo Primary Sclerosing CholangitisUrsodeoxycholic Acid Study Group. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. The New England Journal of Medicine 1997;336(10):691–5. MEDLINE: 9041099
  - Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VAC, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2009;50(3):808–14. MEDLINE: 19585548
  - Lo SK, Herrmann R, Chapman RW, Fleming KA, Shearman J, Cusick P, et al. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a double-blind placebo controlled trial [AASLD abstract]. Hepatology 1992;16(2 Pt 2):92A.
  - Mitchell SA, Bansi DS, Hunt N, Bergmann KV, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2001;121(4):900–7. MEDLINE: 11606503
  - Olsson R, Boberg KM, De Muckadell OS, Lindgren S, Hultcrantz R, Folvik G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: A 5-year multicenter, randomized, controlled study. Gastroenterology 2005;129 (5):1464–72. MEDLINE: 16285948
  - Stiehl A, Walker S, Stiehl L, Rudolph G, Hofmann WJ, Theilmann L. Effect of ursodeoxycholic acid on liver and bile duct disease in primary sclerosing cholangitis. A 3-year pilot study with a placebo-controlled study period. Journal of Hepatology 1994;20(1):57–64. MEDLINE: 8201224

  Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 1**).
- As specified in the **SoF table 1** the treatment with UDCA did not reduce all-cause mortality when compared to placebo (RR 1.00, 95% CI 0.46 to 2.20).
- We chose to downgrade the evidence once due to serious imprecision, based on the large confidence interval indicating considerable potential harm, as well as benefit.
- The study investigates the endpoint of all-cause mortality which might allow implications on survival, but not necessarily transplant-free survival. We chose not to downgrade nonetheless.
- We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included studies, as pointed out by the authors of the systematic review as well.
- No downgrades were performed due to inconsistency, indirectness or other considerations.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint transplant-free survival at any age was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 1: Summary of Findings Table PICO – UDCA vs Placebo – Transplant-free Survival – at any age

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Outcome (all-casue mortality at any age)												
8 (n = 296)	RCTs	Serious[1]	Not serious	Not serious[2]	Serious[3]	None	UDCA	Placebo	RR 1.00, 95% CI 0.46 to 2.20)	11/296 vs. 11/296	LOW ⊕⊕⊖⊖	CRITICAL

References:

Meta-analysis:

- Poropat G, Giljaca V, Stimac D, Gluud C. Bile acids for liver-transplanted patients Cochrane Database Syst Rev 2010 Mar 17;(3):CD005442. doi: 10.1002/14651858.CD005442.pub2.

Primary studies included in meta-analysis:

- Beuers U, Spengler U, Kruis W, Aydemir U, Wiebecke B, Heldwein W, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. Hepatology 1992;16(3):707–14. MEDLINE: 1505913
- de Maria N, Colantoni A, Rosenbloom E, van Thiel DH. Ursodeoxycholic acid does not improve the clinical course of primary sclerosing cholangitis over a 2-year period. Hepato-Gastroenterology 1996;43(12):1472–9. MEDLINE: 8975951
- Lindor KD, for the Mayo Primary Sclerosing CholangitisUrsodeoxycholic Acid Study Group. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. The New England Journal of Medicine 1997;336(10):691–5. MEDLINE: 9041099
- Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VAC, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2009;50(3):808–14. MEDLINE: 19585548
- Lo SK, Herrmann R, Chapman RW, Fleming KA, Shearman J, Cusick P, et al. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a double-blind placebo controlled trial [AASLD abstract]. Hepatology 1992;16(2 Pt 2):92A.
- Mitchell SA, Bansi DS, Hunt N, Bergmann KV, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2001;121(4):900–7. MEDLINE: 11606503
- Olsson R, Boberg KM, De Muckadell OS, Lindgren S, Hultcrantz R, Folvik G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: A 5-year multicenter, randomized, controlled study. Gastroenterology 2005;129 (5):1464–72. MEDLINE: 16285948
- Stiehl A, Walker S, Stiehl L, Rudolph G, Hofmann WJ, Theilmann L. Effect of ursodeoxycholic acid on liver and bile duct disease in primary sclerosing cholangitis. A 3-year pilot study with a placebo-controlled study period. Journal of Hepatology 1994;20(1):57–64. MEDLINE: 8201224

Footnotes:

[1] We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included studies, as pointed out by the authors of the systematic review as well.
[2] The study investigates the endpoint of all-cause mortality which might allow implications on survival, but not necessarily transplant-free survival.
We chose not to downgrade nonetheless.
[3] We chose to downgrade the evidence once due to serious imprecision, based on the large confidence interval indicating considerable potential harm, as well as benefit.

Endpoint: Transplant-free survival (pediatric patients only):

- **Deneau et al 2018 (retrospective cohort study)** analyzed the effect of UDCA treatment in comparison to no treatment regarding the endpoint **five-year event-free survival**, as well as **death in pediatric patients.**
  Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 2**).
- As specified in the **SoF table 2** the treatment with UDCA did not reduce **five-year event-free survival** or **death** when compared to no treatment (74 vs 77%) and (1% vs 0%).
- We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included study, due to a lack of comparability observed in the Newcastle-Ottawa Scale.
- No downgrades were performed due to inconsistency, imprecision or indirectness or other considerations.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint transplant-free survival in pediatric patients was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 4.2 UDCA vs Placebo – Transplant-free Survival – pediatric patients only

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Deneau et al. 2018	Serious (NOS 6/9, risk of bias regarding comparability domain)	287 pediatric patients	UDCA treatment	No treatment	5 year event-free survival	Not serious	Not serious	74% versus 77% P = NS.
Deneau et al. 2018	Serious (NOS 6/9, risk of bias regarding comparab	287 pediatric patients	UDCA treatment	No treatment	Death	Not serious	Not serious	UDCA (n = 236): 1% No treatment (n = 51): 0% P = 0.511

	ility domain)							
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Transplant-free Survival	Serious[1]	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- Deneau MR, Mack C, Abdou R, Amin M, Amir A, Auth M, Bazerbachi F, Marie Broderick A, Chan A, DiGuglielmo M, El-Matary W, El-Youssef M, Ferrari F, Furuya KN, Gottrand F, Gupta N, Homan M, Jensen MK, Kamath BM, Mo Kim K, Kolho KL, Konidari A, Koot B, Iorio R, Martinez M, Mohan P, Palle S, Papadopoulou A, Ricciuto A, Saubermann L, Sathya P, Shteyer E, Smolka V, Tanaka A, Valentino PL, Varier R, Venkat V, Vitola B, Vos MB, Woynarowski M, Yap J, Miloh T. Gamma Glutamyltransferase Reduction Is Associated With Favorable Outcomes in Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis. Hepatol Commun. 2018 Sep 25;2(11):1369-1378. doi: 10.1002/hep4.1251. PMID: 30411083; PMCID: PMC6211333.

Footnotes:

***** Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default

[1] We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included study, due to a lack of comparability observed in the Newcastle-Ottawa Scale.

Endpoint: Normalization of cholestatic liver enzymes: alkaline phosphatase (ALP) (any age):

- **Poropat et al 2011** analyzed the effect of bile acids in comparison to placebo regarding the endpoint **alkaline phosphatase (ALP) activity at any age** and included **four** randomized controlled trials in the meta-analysis.

  The following primary studies were used in the meta-analysis:

  - Beuers U, Spengler U, Kruis W, Aydemir U, Wiebecke B, Heldwein W, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. Hepatology 1992;16(3):707–14. MEDLINE: 1505913
  - Lindor KD, for the Mayo Primary Sclerosing CholangitisUrsodeoxycholic Acid Study Group. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. The New England Journal of Medicine 1997;336(10):691–5. MEDLINE: 9041099
  - Mitchell SA, Bansi DS, Hunt N, Bergmann KV, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2001;121(4):900–7. MEDLINE: 11606503
  - Stiehl A, Walker S, Stiehl L, Rudolph G, Hofmann WJ, Theilmann L. Effect of ursodeoxycholic acid on liver and bile duct disease in primary sclerosing cholangitis. A 3-year pilot study with a placebo-controlled study period. Journal of Hepatology 1994;20(1):57–64. MEDLINE: 8201224

- Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 3**).
- As specified in the SoF **table 3** the treatment with UDCA significantly decreased serum alkaline phosphatase activity when compared to placebo (reduction between 45% to 67%).

- We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included studies, as pointed out by the authors of the systematic review as well.
- No downgrades were performed due to indirectness, inconsistency, imprecision or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint Normalization of cholestatic liver enzymes: alkaline phosphatase (ALP) at any age was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 3: Summary of Findings Table PICO – UDCA vs Placebo –Normalization of cholestatic liver enzymes: alkaline phosphatase (ALP) (any age):

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Outcome: Serum alkaline phosphatase activity												
4 (n = 120)	RCTs	Serious[1]	Not serious	Not serious	Not serious	None	UDCA	Placebo	45% to 67% reduction	MD -506 IU/litre, (95% CI -583 to -430)	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL

References:

Meta-analysis:

Poropat G, Giljaca V, Stimac D, Gluud C. Bile acids for liver-transplanted patients Cochrane Database Syst Rev 2010 Mar 17;(3):CD005442. doi: 10.1002/14651858.CD005442.pub2.

Primary studies included in meta-analysis:

- Beuers U, Spengler U, Kruis W, Aydemir U, Wiebecke B, Heldwein W, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. Hepatology 1992;16(3):707–14. MEDLINE: 1505913
- Lindor KD, for the Mayo Primary Sclerosing CholangitisUrsodeoxycholic Acid Study Group. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. The New England Journal of Medicine 1997;336(10):691–5. MEDLINE: 9041099
- Mitchell SA, Bansi DS, Hunt N, Bergmann KV, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2001;121(4):900–7. MEDLINE: 11606503
- Stiehl A, Walker S, Stiehl L, Rudolph G, Hofmann WJ, Theilmann L. Effect of ursodeoxycholic acid on liver and bile duct disease in primary sclerosing cholangitis. A 3-year pilot study with a placebo-controlled study period. Journal of Hepatology 1994;20(1):57–64. MEDLINE: 8201224

Footnotes:

[1] We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included studies, as pointed out by the authors of the systematic review as well.

Endpoint: Normalization of cholestatic liver enzymes: alkaline phosphatase (ALP) (pediatric patients only):

- **Deneau et al 2018 (retrospective cohort study)** analyzed the effect of UDCA treatment in comparison to no treatment regarding the endpoint **alkaline phosphatase (ALP) upper limit of normal (ULN) in pediatric patients.**
  Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 4**).
- As specified in the **SoF table 4** the treatment with UDCA reduced **alkaline phosphatase (ALP) upper limit of normal (ULN) at 1 year** when compared to no treatment (44% and 12%).
- We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included study, due to a lack of comparability observed in the Newcastle-Ottawa Scale.
- No downgrades were performed due to inconsistency, indirectness, imprecision, or other considerations.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint Normalization of cholestatic liver enzymes: alkaline phosphatase (ALP) in pediatric patients was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 4: Narrative Summary of Findings PICO 4.2 UDCA vs placebo – alkaline phosphatase (ALP) – pediatric patients only

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Deneau et al. 2018	Serious (NOS 6/9, risk of bias regarding comparability domain)	287 pediatric patients	UDCA treatment	No treatment	Laboratory studies at 1 year: Upper limit of normal (ULN)	Not serious	Not serious	UDCA (n = 236): 0.6 No treatment (n = 51): 0.8 P = 0.017
Deneau et al. 2018	Serious (NOS 6/9, risk of bias regarding comparability domain)	287 pediatric patients	UDCA treatment	No treatment	Percentage decrease in laboratory studies from diagnosis to 1 year	Not serious	Not serious	UDCA (n = 236): 44% No treatment (n = 51): 12% p = <0.001
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
ALP normalization	Serious[1]	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- Deneau MR, Mack C, Abdou R, Amin M, Amir A, Auth M, Bazerbachi F, Marie Broderick A, Chan A, DiGuglielmo M, El-Matary W, El-Youssef M, Ferrari F, Furuya KN, Gottrand F, Gupta N, Homan M, Jensen MK, Kamath BM, Mo Kim K, Kolho KL, Konidari A, Koot B, Iorio R, Martinez M, Mohan P, Palle S, Papadopoulou A, Ricciuto A, Saubermann L, Sathya P, Shteyer E, Smolka V, Tanaka A, Valentino PL, Varier R, Venkat V, Vitola B, Vos MB, Woynarowski M, Yap J, Miloh T. Gamma Glutamyltransferase Reduction Is Associated With Favorable Outcomes in Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis. Hepatol Commun. 2018 Sep 25;2(11):1369-1378. doi: 10.1002/hep4.1251. PMID: 30411083; PMCID: PMC6211333.

Footnotes:
***** Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default
[1] We chose to downgrade the evidence once because the comparison group was not treated with placebo, but received no treatment at all.

Endpoint: Normalization of cholestatic liver enzymes: Bilirubin (any age):
- **Poropat et al 2011** analyzed the effect of bile acids in comparison to placebo regarding the endpoint **Bilirubin at any age** and included **three** randomized controlled trials in the meta-analysis.

  The following primary studies were used in the meta-analysis:
  - Lindor KD, for the Mayo Primary Sclerosing CholangitisUrsodeoxycholic Acid Study Group. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. The New England Journal of Medicine 1997;336(10):691–5. MEDLINE: 9041099
  - Mitchell SA, Bansi DS, Hunt N, Bergmann KV, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2001;121(4):900–7. MEDLINE: 11606503
  - Stiehl A, Walker S, Stiehl L, Rudolph G, Hofmann WJ, Theilmann L. Effect of ursodeoxycholic acid on liver and bile duct disease in primary sclerosing cholangitis. A 3-year pilot study with a placebo-controlled study period. Journal of Hepatology 1994;20(1):57–64. MEDLINE: 8201224

- Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 5**).
- As specified in the SoF **table 5** the treatment with UDCA significantly decreased serum bilirubin levels when compared to placebo (reduction between 30% and 60%).
- We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included studies, as pointed out by the authors of the systematic review as well.
- No downgrades were performed due to indirectness, inconsistency, imprecision or other considerations.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint Normalization of cholestatic liver enzymes: Bilirubin at any age was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 5: Summary of Findings Table PICO – UDCA vs Placebo –Normalization of cholestatic liver enzymes: Bilirubin (any age):

Quality assessment	No. of patients	Effect	Quality	Importance

No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Outcome: Serum total Bilirubin												
3 (n =108)	RCTs	Serious[1]	Not serious	Not serious	Not serious	None	UDCA	Placebo	33% to 60% reduction	MD -14.6 µmol/litre ; 95% CI -18.7 to -10.6	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL

References:

Meta-analysis:

Poropat G, Giljaca V, Stimac D, Gluud C. Bile acids for liver-transplanted patients Cochrane Database Syst Rev 2010 Mar 17;(3):CD005442. doi: 10.1002/14651858.CD005442.pub2.

Primary studies included in meta-analysis:

- Lindor KD, for the Mayo Primary Sclerosing CholangitisUrsodeoxycholic Acid Study Group. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. The New England Journal of Medicine 1997;336(10):691–5. MEDLINE: 9041099
- Mitchell SA, Bansi DS, Hunt N, Bergmann KV, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2001;121(4):900–7. MEDLINE: 11606503
- Stiehl A, Walker S, Stiehl L, Rudolph G, Hofmann WJ, Theilmann L. Effect of ursodeoxycholic acid on liver and bile duct disease in primary sclerosing cholangitis. A 3-year pilot study with a placebo-controlled study period. Journal of Hepatology 1994;20(1):57–64. MEDLINE: 8201224

Footnotes:

[1] We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included studies, as pointed out by the authors of the systematic review as well.

Endpoint: Normalization of cholestatic liver enzymes: Bilirubin (pediatric patients only):

- **Deneau et al 2018 (retrospective cohort study)** analyzed the effect of UDCA treatment in comparison to no treatment regarding the endpoint **Normalization of cholestatic liver enzymes: Total bilirubin in pediatric patients.**
  Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 6**).
- As specified in the **SoF table 6** the treatment with UDCA did not reduce **total bilirubin at 1 year** when compared to no treatment (9% vs 0%, not significant).
- We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included study, due to a lack of comparability observed in the Newcastle-Ottawa Scale.
- No downgrades were performed due to inconsistency, indirectness, imprecision or other considerations.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint Normalization of cholestatic liver enzymes: Bilirubin in pediatric patients was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 6: Narrative Summary of Findings PICO 4.2 UDCA vs placebo – Total bilirubin - pediatric patients only

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Deneau et al. 2018	Serious (NOS 6/9, risk of bias regarding comparability domain)	287 pediatric patients	UDCA treatment	No treatment	Total Bilirubin at 1 year mg/dL	Not serious	Not serious	UDCA (n = 236): 0.6 No treatment (n = 51): 0.5 P = 0.235
Deneau et al. 2018	Serious (NOS 6/9, risk of bias regarding comparability domain)	287 pediatric patients	UDCA treatment	No treatment	Percentage decrease in laboratory studies from diagnosis to 1 year	Not serious	Not serious	UDCA (n = 236): 9% No treatment (n = 51): 0% P = 0.322
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Total bilirubin	Serious[1]	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- Deneau MR, Mack C, Abdou R, Amin M, Amir A, Auth M, Bazerbachi F, Marie Broderick A, Chan A, DiGuglielmo M, El-Matary W, El-Youssef M, Ferrari F, Furuya KN, Gottrand F, Gupta N, Homan M, Jensen MK, Kamath BM, Mo Kim K, Kolho KL, Konidari A, Koot B, Iorio R, Martinez M, Mohan P, Palle S, Papadopoulou A, Ricciuto A, Saubermann L, Sathya P, Shteyer E, Smolka V, Tanaka A, Valentino PL, Varier R, Venkat V, Vitola B, Vos MB, Woynarowski M, Yap J, Miloh T. Gamma Glutamyltransferase Reduction Is Associated With Favorable Outcomes in Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis. Hepatol Commun. 2018 Sep 25;2(11):1369-1378. doi: 10.1002/hep4.1251. PMID: 30411083; PMCID: PMC6211333.

Footnotes:

***** Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default

[1] We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included study, due to a lack of comparability observed in the Newcastle-Ottawa Scale.

Endpoint: Normalization of cholestatic liver enzymes: Gamma Glutamyl transferase (GGT) (any age):

- **Poropat et al 2011** analyzed the effect of bile acids in comparison to placebo regarding the endpoint **Gamma Glutamyl transferase (GGT) at any age** and included **two** randomized controlled trials in the meta-analysis.

  The following primary studies were used in the meta-analysis:
  - Mitchell SA, Bansi DS, Hunt N, Bergmann KV, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2001;121(4):900–7. MEDLINE: 11606503
  - Stiehl A, Walker S, Stiehl L, Rudolph G, Hofmann WJ, Theilmann L. Effect of ursodeoxycholic acid on liver and bile duct disease in primary sclerosing cholangitis. A 3-year pilot study with a placebo-controlled study period. Journal of Hepatology 1994;20(1):57–64. MEDLINE: 8201224

- Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 7**).
- As specified in the SoF **table 7** the treatment with UDCA significantly decreased serum Gamma Glutamyl transferase (GGT) activity when compared to placebo (reduction between 70% and 79%).
- We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included studies, as pointed out by the authors of the systematic review as well.
- No downgrades were performed due to indirectness, inconsistency, imprecision or other considerations.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint Normalization of cholestatic liver enzymes: Gamma Glutamyl transferase (GGT) at any age was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 7: Summary of Findings Table PICO – UDCA vs Placebo –Normalization of cholestatic liver enzymes: Gamma Glutamyl transferase (GGT) (any age):

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Outcome: Serum Gamma Glutamyl transferase (GGT)												
2 (n =42)	RCTs	Serious[1]	Not serious	Not serious	Not serious	None	UDCA	Placebo	70% to 79% reduction	(MD -260 IU/L, (95% CI -315 to -205)	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL

References:
Meta-analysis:

Poropat G, Giljaca V, Stimac D, Gluud C. Bile acids for liver-transplanted patients Cochrane Database Syst Rev 2010 Mar 17;(3):CD005442. doi: 10.1002/14651858.CD005442.pub2.

Primary studies included in meta-analysis:

- Mitchell SA, Bansi DS, Hunt N, Bergmann KV, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2001;121(4):900–7. MEDLINE: 11606503
- Stiehl A, Walker S, Stiehl L, Rudolph G, Hofmann WJ, Theilmann L. Effect of ursodeoxycholic acid on liver and bile duct disease in primary sclerosing cholangitis. A 3-year pilot study with a placebo-controlled study period. Journal of Hepatology 1994;20(1):57–64. MEDLINE: 8201224

Footnotes:

[1] We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included studies, as pointed out by the authors of the systematic review as well.

Endpoint: Normalization of cholestatic liver enzymes: Gamma Glutamyl transferase (GGT) (pediatric patients only):

- **Deneau et al 2018 (retrospective cohort study)** analyzed the effect of UDCA treatment in comparison to no treatment regarding the endpoint **Normalization of cholestatic liver enzymes: Gamma Glutamyl transferase (GGT) in pediatric patients.**
  Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 8**).
- As specified in the **SoF table 8** the treatment with UDCA reduced **Gamma Glutamyl transferase (GGT) at 1 year** when compared to no treatment (75% vs 60%).
- We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included study, due to a lack of comparability observed in the Newcastle-Ottawa Scale.
- No downgrades were performed due to inconsistency, imprecision, indirectness or other considerations.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint Normalization of cholestatic liver enzymes: Gamma Glutamyl transferase (GGT) in pediatric patients was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 8: Narrative Summary of Findings PICO 4.2 UDCA vs placebo –- Gamma Glutamyl transferase (GGT) pediatric patients only

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Deneau et al. 2018	Serious (NOS 6/9, risk of bias regarding comparability domain)	287 pediatric patients	UDCA treatment	No treatment	GGT at 1 year U/L	Not serious	Not serious	GGT at 1 year UDCA (n = 236): 43 No treatment (n = 51): 115 p < 0.001
Deneau et al. 2018	Serious (NOS 6/9, risk of	287 pediatric patients	UDCA treatment	No treatment	Percentage decrease in laboratory	Not serious	Not serious	GGT at 1 year UDCA (n = 236): 75%

	bias regarding comparability domain)				studies from diagnosis to 1 year			No treatment (n = 51): 60% p = 0.002
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
GGT	Serious[1]	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- Deneau MR, Mack C, Abdou R, Amin M, Amir A, Auth M, Bazerbachi F, Marie Broderick A, Chan A, DiGuglielmo M, El-Matary W, El-Youssef M, Ferrari F, Furuya KN, Gottrand F, Gupta N, Homan M, Jensen MK, Kamath BM, Mo Kim K, Kolho KL, Konidari A, Koot B, Iorio R, Martinez M, Mohan P, Palle S, Papadopoulou A, Ricciuto A, Saubermann L, Sathya P, Shteyer E, Smolka V, Tanaka A, Valentino PL, Varier R, Venkat V, Vitola B, Vos MB, Woynarowski M, Yap J, Miloh T. Gamma Glutamyltransferase Reduction Is Associated With Favorable Outcomes in Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis. Hepatol Commun. 2018 Sep 25;2(11):1369-1378. doi: 10.1002/hep4.1251. PMID: 30411083; PMCID: PMC6211333.

Footnotes:

***** Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default

[1] We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included study, due to a lack of comparability observed in the Newcastle-Ottawa Scale.

Endpoint: Adverse events (any age):

- **Poropat et al 2011** analyzed the effect of bile acids in comparison to placebo or no treatment regarding the endpoint **Adverse events at any age** and included **six** randomized controlled trials in the meta-analysis.

  - Beuers U, Spengler U, Kruis W, Aydemir U, Wiebecke B, Heldwein W, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. Hepatology 1992;16(3):707–14. MEDLINE: 1505913
  - Lindor KD, for the Mayo Primary Sclerosing CholangitisUrsodeoxycholic Acid Study Group. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. The New England Journal of Medicine 1997;336(10):691–5. MEDLINE: 9041099
  - Mitchell SA, Bansi DS, Hunt N, Bergmann KV, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2001;121(4):900–7. MEDLINE: 11606503
  - Lo SK, Herrmann R, Chapman RW, Fleming KA, Shearman J, Cusick P, et al. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a double-blind placebo controlled trial [AASLD abstract]. Hepatology 1992;16(2 Pt 2):92A.
  - Olsson R, Boberg KM, De Muckadell OS, Lindgren S, Hultcrantz R, Folvik G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: A 5-year multicenter, randomized, controlled study. Gastroenterology 2005;129 (5):1464–72. MEDLINE: 16285948
  - Stiehl A, Walker S, Stiehl L, Rudolph G, Hofmann WJ, Theilmann L. Effect of ursodeoxycholic acid on liver and bile duct disease in primary sclerosing cholangitis. A 3-year pilot study with a placebo-controlled study period. Journal of Hepatology 1994;20(1):57–64. MEDLINE: 8201224

- Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 9**).
- As specified in the SoF **table 9** the treatment with UDCA resulted in similar adverse event rates when compared to placebo or no treatment (RR 1.10, 95% CI 0.76 to 1.60).
- We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included studies, as pointed out by the authors of the systematic review as well.
- We chose to downgrade the evidence once due to serious imprecision, based on the large confidence interval indicating considerable potential harm, as well as benefit.
- No downgrades were performed due to indirectness, inconsistency, or other considerations.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint Adverse events any age was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 9: Summary of Findings Table PICO – UDCA vs Placebo –Adverse events (any age):

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Outcome: Adverse events												
6 (n =402)	RCTs	Serious[1]	Not serious	Not serious	Not serious [2]	None	UDCA	Placebo or no inter-vention	RR 1.10, 95% CI 0.76 to 1.60	NA	LOW ⊕⊕⊖⊖	CRITICAL

References:

Meta-analysis:

Poropat G, Giljaca V, Stimac D, Gluud C. Bile acids for liver-transplanted patients Cochrane Database Syst Rev 2010 Mar 17;(3):CD005442. doi: 10.1002/14651858.CD005442.pub2.

Primary studies included in meta-analysis:

- Beuers U, Spengler U, Kruis W, Aydemir U, Wiebecke B, Heldwein W, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. Hepatology 1992;16(3):707–14. MEDLINE: 1505913
- Lindor KD, for the Mayo Primary Sclerosing CholangitisUrsodeoxycholic Acid Study Group. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. The New England Journal of Medicine 1997;336(10):691–5. MEDLINE: 9041099
- Mitchell SA, Bansi DS, Hunt N, Bergmann KV, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2001;121(4):900–7. MEDLINE: 11606503

- Lo SK, Herrmann R, Chapman RW, Fleming KA, Shearman J, Cusick P, et al. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a double-blind placebo controlled trial [AASLD abstract]. Hepatology 1992;16(2 Pt 2):92A.
- Olsson R, Boberg KM, De Muckadell OS, Lindgren S, Hultcrantz R, Folvik G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: A 5-year multicenter, randomized, controlled study. Gastroenterology 2005;129 (5):1464–72. MEDLINE: 16285948
- Stiehl A, Walker S, Stiehl L, Rudolph G, Hofmann WJ, Theilmann L. Effect of ursodeoxycholic acid on liver and bile duct disease in primary sclerosing cholangitis. A 3-year pilot study with a placebo-controlled study period. Journal of Hepatology 1994;20(1):57–64. MEDLINE: 8201224

Footnotes:

[1] We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included studies, as pointed out by the authors of the systematic review as well.

[2] We chose to downgrade the evidence once due to serious imprecision, based on the large confidence interval indicating considerable potential harm, as well as benefit.

Endpoint: Adverse events (pediatric patients only):

- **Deneau et al 2018 (retrospective cohort study)** analyzed the effect of UDCA treatment in comparison to no treatment regarding the endpoint **Adverse events in pediatric patients.**
  Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 10**).
- As specified in the **SoF table 10** the treatment with UDCA showed similar rates of adverse events when compared to no treatment (25% vs 25%).
- We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included study, due to a lack of comparability observed in the Newcastle-Ottawa Scale.
- No downgrades were performed due to inconsistency, or other considerations.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint Adverse events in pediatric patients was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 10: Narrative Summary of Findings PICO 4.2 UDCA vs placebo –- Adverse events pediatric patients only

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Deneau et al. 2018	Serious (NOS 6/9, risk of bias regarding comparability domain)	287 pediatric patients	UDCA treatment	No treatment	Any adverse outcome	Not serious	Not serious	UDCA (n = 236): 25% No treatment (n = 51): 25% p = 0.945
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Serious[1]	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- Deneau MR, Mack C, Abdou R, Amin M, Amir A, Auth M, Bazerbachi F, Marie Broderick A, Chan A, DiGuglielmo M, El-Matary W, El-Youssef M, Ferrari F, Furuya KN, Gottrand F, Gupta N, Homan M, Jensen MK, Kamath BM, Mo Kim K, Kolho KL, Konidari A, Koot B, Iorio R, Martinez M, Mohan P, Palle S, Papadopoulou A, Ricciuto A, Saubermann L, Sathya P, Shteyer E, Smolka V, Tanaka A, Valentino PL, Varier R, Venkat V, Vitola B, Vos MB, Woynarowski M, Yap J, Miloh T. Gamma Glutamyltransferase Reduction Is Associated With Favorable Outcomes in Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis. Hepatol Commun. 2018 Sep 25;2(11):1369-1378. doi: 10.1002/hep4.1251. PMID: 30411083; PMCID: PMC6211333.

Footnotes:
***** Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default
[1] We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included study, due to a lack of comparability observed in the Newcastle-Ottawa Scale.

U2024_PICO: 4.3 AILE

Population: PSC patients
Intervention: CA 19-9 OR Ultrasound OR MRCP (for the screening of hepatobiliary tumors)
Comparison: Ultrasound OR MRCP OR CA 19-9 (for the screening of hepatobiliary tumors)
Outcome: Sensitivity and specificity for the detection of cholangiocarcinoma OR Survival

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
There are **6** studies available for PICO question **4.3.** These are cohort studies by **Ali et al 2018, Bergquist et al 2022**, **Trivedi et al. 2020, Villard et al. 2022** and the diagnostic studies by **Eaton et al 2021** and **Charatcharoenwitthaya 2008**. The study details are shown in the corresponding evidence table.
The studies by **Bergquist et al 2022** and **Eaton et al 2021** were identified using a systematic literature research approach, while the studies by **Ali et al 2018**, **Trivedi et al. 2020, Villard et al. 2022** and **Charatcharoenwitthaya 2008** were nominated by guideline expert working members.
An update of the systematic literature search was carried out in May 2024. Thereby no new literature was found for this PICO question.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):
Endpoint: Sensitivity

- **Eaton et al 2021** (prospective diagnostic study) compared MRI with Ultrasound regarding the sensitivity for the detection of cholangiocarcinoma (CCA).
- **Charatcharoenwitthaya et al 2008** (diagnostic study) compared several diagnostic measures including CA 19-9 serum markers, ultrasound, MRCP in their ability to detect cholangiocarcinoma in PSC patients.
- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in **table 1** in a narrative approach.
- In conclusion, the study of **Eaton et al 2021** (prospective diagnostic study) found that MRI had higher Sensitivity in the detection of **definite or possible CCA** (89 vs 53%), as well as **definite CCA** (58 vs 17%).

The study by **Charatcharoenwitthaya et al 2008** (diagnostic study) found high sensitivity and specificity at 20 U/ml for CA 19-9 in comparison to other methods and a benefit of CA 19-9 used in combination with imaging (not reported since it is not part of the PICO).

- Since all of the included studies were diagnostic studies, the certainty of evidence was graded as HIGH by default.
- One downgrade was performed due to serious risk of bias in the study by **Charatcharoenwitthaya 2008** (diagnostic study) observed in QUADAS 2tool.
- No downgrades were performed due to inconsistency, imprecision, or indirectness or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint Sensitivity was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 4.3– Detection of cholangiocarcinoma - Sensitivity

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Eaton et al. 2021	Not Serious	266 Adult PSC patients who underwent MRI and US	MRI	US	**Sensitivity** for Definite or possible cholangio-carcinoma (CCA)	Not serious	Not serious	**MRI:** 89.17% (82.19-94.15) **Ultrasound:** 52.50% (43.18-61.69)
Eaton et al. 2021	Not Serious	266 Adult PSC patients who underwent MRI and US	MRI	US	**Sensitivity**: Definite cholangio-carcinoma (CCA)	Not serious	Not serious	**MRI:** 58.33% (48.98-67.26) **Ultrasound:**16.67% (10.49-24.56)
Charatcharoenwitthaya et al 2008	Serious[1]	230 patients with PSC	Serum CA 19-9 (20 U/ml best result()	Ultrasound, MRCP	**Sensitivity** (CCA) overall finding**	Not serious	Not serious	**CA 19-9** 78% (0.58-0.90) **US** 57% (0.37-0.76) **MRCP** 78% (0.45-0.94),
Charatcharoenwitthaya et al 2008	Serious[1]	230 patients with PSC	Serum CA 19-9 (20 U/ml best result()	Ultrasound, MRCP	**Sensitivity** (CCA) definite finding**	Not serious	Not serious	**CA 19-9** 78% (0.58-0.90) **US** 10% (0.03-0.29) **MRCP** 11% (0.02-0.44)
Charatcharoenwitthay	Serious[1]	230 patients with PSC	Serum CA 19-9 (20 U/ml best result()	Ultrasound, MRCP	**Sensitivity** (CCA) probable finding**	Not serious	Not serious	**CA 19-9** 78% (0.58-0.90) **US** 19% (0.08-0.40) **MRCP** 33% (0.12-0.65)

a et al 2008								
Charatcharoenwitthaya et al 2008	Serious[1]	230 patients with PSC	Serum CA 19-9 (20 U/ml best result()	Ultrasound, MRCP	**Sensitivity** (CCA) possible finding**	Not serious	Not serious	**CA 19-9** 78% (0.58-0.90) **US** 29% (0.14-0.50) **MRCP** 33% (0.12-0.65)
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Sensitivity	Serious[1]	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊖	MODERATE*						

References:

- Charatcharoenwitthaya, Phunchai. Utility of serum tumor markers, imaging, and biliary cytology for detecting cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. Hepatology (Baltimore, Md.). 48. . 2008
- Eaton, J. E. et al. Early Cholangiocarcinoma Detection With Magnetic Resonance Imaging Versus Ultrasound in Primary Sclerosing Cholangitis. Hepatology. 73. 1868-1881. 2021

Footnotes:

***Since the included studies were diagnostic studies, the certainty of the evidence was graded as HIGH for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

****Please refer to the original article for exact definitions for overall, definite, probable and possible finding for imaging**

1 One downgrade was performed due to serious risk of bias in the study by **Charatcharoenwitthaya 2008** (diagnostic study) observed in QUADAS 2 tool, due to 13 questions being unclear in the assessment.

Endpoint: Specificity

- **Eaton et al 2021** (prospective diagnostic study) compared MRI with Ultrasound regarding the specificity for the detection of cholangiocarcinoma (CCA).
- **Charatcharoenwitthaya et al 2008** (diagnostic study) compared several diagnostic measures including CA 19-9 serum markers, ultrasound, MRCP in their ability to detect cholangiocarcinoma in PSC patients.
- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in **table 2** in a narrative approach.
- In conclusion, the study of **Eaton et al 2021** (prospective diagnostic study) found that MRI had comparable Specificity in the detection of **definite or possible CCA** (86 vs. 90%) and **definite CCA** (98 vs. 99%)
- Since all of the included studies were diagnostic studies, the certainty of evidence was graded as HIGH by default.
- No downgrades were performed due to inconsistency, imprecision, or indirectness or other considerations.
- One downgrade was performed due to serious risk of bias in the study by **Charatcharoenwitthaya 2008** (diagnostic study) observed in QUADAS 2 tool.
- No downgrades were performed due to inconsistency, imprecision, or indirectness or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint Specificity was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 4.3 – Detection of cholangiocarcinoma - Specificity

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**			
Eaton et al. 2021	Not Serious	266 Adult PSC patients who underwent MRI and US	MRI	US	**Specificity** for Definite or possible cholangio-carcinoma (CCA)	Not serious	Not serious	**MRI:** 85.62% (78.86-90.87) **Ultrasound:** 89.73% (82.93-93.65)
Eaton et al. 2021	Not Serious	266 Adult PSC patients who underwent MRI and US	MRI	US	**Specificity** for Definite cholangio-carcinoma (CCA)	Not serious	Not serious	**MRI:** 97.95% (94.11-99.57) **Ultrasound:** 99.32% (96.24-99.98)
Charatcharoenwitthaya et al 2008	Serious[1]	230 patients with PSC	Serum CA 19-9	Ultrasound, MRCP	**Specificity** (CCA) overall finding**	Not serious	Not serious	**CA 19-9** 67% (0.60-0.73) **US** 94% (0.90-0.97) **MRCP** 76% (0.68-0.83)
Charatcharoenwitthaya et al 2008	Serious[1]	230 patients with PSC	Serum CA 19-9	Ultrasound, MRCP	**Specificity** (CCA) overall finding**	Not serious	Not serious	**CA 19-9** 67% (0.60-0.73) **US** 100% (0.98-1) **MRCP** 100% (0.97-1)
Charatcharoenwitthaya et al 2008	Serious[1]	230 patients with PSC	Serum CA 19-9	Ultrasound, MRCP	**Specificity** (CCA) overall finding**	Not serious	Not serious	**CA 19-9** 67% (0.60-0.73) **US** 97% (0.93-0.99) **MRCP** 84% (0.76-0.89)
Charatcharoenwitthay	Serious[1]	230 patients with PSC	Serum CA 19-9	Ultrasound, MRCP	**Specificity** (CCA) overall finding**	Not serious	Not serious	**CA 19-9** 67% (0.60-0.73) **US** 97% (0.94-0.99) **MRCP** 93% (0.86-0.96)

a et al 2008								
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Specificity	Serious[1]	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊖	MODERATE*						

References:

- Charatcharoenwitthaya, Phunchai. Utility of serum tumor markers, imaging, and biliary cytology for detecting cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. Hepatology (Baltimore, Md.). 48. . 2008
- Eaton, J. E. et al. Early Cholangiocarcinoma Detection with Magnetic Resonance Imaging Versus Ultrasound in Primary Sclerosing Cholangitis. Hepatology. 73. 1868-1881. 2021

Footnotes:

***Since the included studies were diagnostic studies, the certainty of the evidence was graded as HIGH for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

****Please refer to the original article for exact definitions for overall, definite, probable and possible finding for imaging**

1 One downgrade was performed due to serious risk of bias in the study by **Charatcharoenwitthaya 2008** (diagnostic study) observed in QUADAS 2 tool, due to 13 questions being unclear in the assessment.

Endpoint: Positive and negative predictive values

- **Villard et al. 2022** (cohort study) compared methods of surveillance in PSC patients regarding the development of CCA and the positive and negative predictive value.
- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in **table 3** in a narrative approach.
- In conclusion, the study of **Villard et al. 2022** (cohort study) report a positive predictive value for CCA in the event of an MRI/MRCP with severe/progressive bile duct changes of 10% (95% CI 7-13%) and a negative predictive value of 99% (95% CI 98-100%).
- Since all of the included studies were cohort studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
- We downgraded once due to serious risk of bias in the study by **Villard et al. 2022** (cohort study) observed in Newcastle-Ottawa scale.
- We downgraded once due to indirectness, since the reported outcomes are not part of the PICO question.
- No downgrades were performed due to inconsistency, imprecision, or other considerations.

- **Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint positive / negative predictive value was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).**

Table 3: Narrative Summary of Findings PICO 4.3– Detection of cholangiocarcinoma – Positive and negative predictive values for MRCP

Author	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Effect

		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Villard et al. 2022	Serious [1]	512 consecutive PSC patients	MRI/MRCP surveillance	CA 19-9 surveillance	**Positive predictive value** cholangio-carcinoma (CCA)	Serious[2]	Not serious	PPV for CCA in the event of an MRI/MRCP with severe/progressive bile duct changes was 10% (95% CI 7-13%)
Villard et al. 2022	Serious [1]	512 consecutive PSC patients	MRI/MRCP surveillance	CA 19-9 surveillance	**Negative predictive value**:Definite cholangio-carcinoma (CCA)	Serious[2]	Not serious	NPV for CCA in the event of an MRI/MRCP with severe/progressive bile duct changes predictive value was 99% (95% CI 98-100%).
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
PPV, NPV	Serious[1]	Not serious				Serious[2]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- Villard, Christina. Prospective surveillance for cholangiocarcinoma in unselected individuals with primary sclerosing cholangitis. Journal of hepatology. 78. . 2022

Footnotes:

***Since the included studies were cohort studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 One downgrade was performed due to serious risk of bias in the study by **Villard et al. 2022** (cohort study) observed in Newcastle-Otttawa scale (0 stars in the comparability domain).

2 We downgraded once due to indirectness, since the reported outcomes are not part of the PICO question.

Endpoint: Survival

- **Ali et al 2018** (cohort study) compared surveillance with no surveillance in PSC patients regarding the development of HBCa and the endpoint of 5 and 10-year survival.
- **Bergquist et al 2021** (retrospective cohort study) compared scheduled imaging of MRI/Ultrasound or ERCP with clinical follow-ups with regarding the mortality rate.
- **Trivedi et al 2020** (cohort study) performed a post-cancer survivorship analysis in PSC patients and found that regular annual imaging with minimum 2 interval scans was associated with a risk reduction in HBP cancer related mortality.
- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in **table 4** in a narrative approach.

- In conclusion, the study of **Bergquist et al 2021** (retrospective cohort study) found that scheduling MRI/Ultrasound or ERCP resulted in a lower mortality rate (HR 0.61 and 0.38) when compared to clinical follow-up (adjusted by age, sex, start year of follow-up).
  ERCP seems to be preferable to MRI/Ultrasound in the indirect comparison.
  Ali et al 2018 reported significantly higher 5-year and 10-year overall survival rates in the surveillance group versus the no-surveillance group (68% and 56% versus 20% and 13%, respectively; P < 0.001).
  Trivedi et al 2020 (cohort study) found that annual imaging with minimum 2 interval scans before cancer diagnosis was associated with >2-fold risk reduction in HPB cancer-related death (HR, 0.43; 95% CI, 0.23–0.80; P = 0.037).
- Since all of the included studies were cohort studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
- No downgrades were performed due to risk of bias, inconsistency, imprecision, or indirectness or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint Survival was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 4: Narrative Summary of Findings PICO 4.3– Survival / Mortality rate

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Ali et al 2018	Not Serious	830 PSC patients	Surveillance	Non-surveillance	5 year overall survival	Not serious	Not serious	68% vs. 20% P < 0.001.
Ali et al 2018	Not Serious	830 PSC patients	Surveillance	Non-surveillance	10-year overall survival	Not serious	Not serious	56% vs. 13% P < 0.001.
Bergquist et al. 2022	Not Serious	2795 PSC patients from 27 EU centers.	MRI and or Ultrasound (US)	Clinical follow-up	Mortality rate (95% CI)	Not serious	Not serious	HR 0.61 (0.47–0.80) adjusted for sex, age and start year of follow-up
Bergquist et al. 2022	Not Serious	2795 PSC patients from 27 EU centers.	MRI and or Ultrasound (US)	Clinical follow-up	Mortality rate (95% CI) per 1000 PY:	Not serious	Not serious	Scheduled imaging 12.5 (10.5–14.4) Clinical follow-up 23.1 (18.1–28.1)
Bergquist et al. 2022	Not Serious	2795 PSC patients from 27 EU centers.	ERCP	Clinical follow-up	Mortality rate (95% CI)	Not serious	Not serious	HR 0.38 (0.27–0.54) adjusted for sex, age and start year of follow-up.
Bergquist et al. 2022	Not Serious	2795 PSC patients from 27	ERCP	Clinical follow-up	Mortality rate (95% CI) per 1000 PY:	Not serious	Not serious	Scheduled imaging 8.4 (6.3–10.5) Clinical follow-up 23.1 (18.1–28.1)

		EU centers.						
Trivedi et al. 2020	Serious[1]	PSC patients	Surveillance scans	No surveillance	HPB related deaths	Serious[2]	Not serious	Postcancer survivorship analysis showed that annual imaging (minimum of 2 interval scans) before cancer diagnosis was associated with >2-fold risk reduction in HPB cancer-related death (HR, 0.43; 95% CI, 0.23–0.80; P = .037).
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Survival	Not serious	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⨁⨁⨀⨀	LOW*						

References:

- **Ali, Ahmad Hassan. Surveillance for hepatobiliary cancers in patients with primary sclerosing cholangitis. Hepatology (Baltimore, Md.). 67. 2018**
- **Bergquist, A. et al. Impact on follow-up strategies in patients with primary sclerosing cholangitis. Liver Int.2022**
- **Trivedi, Palak J. Effects of Primary Sclerosing Cholangitis on Risks of Cancer and Death in People with Inflammatory Bowel Disease, Based on Sex, Race, and Age. Gastroenterology. 159. 2020**

Footnotes:

***Since the included studies were cohort studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 **Trivedi et al 2020** describes PSC in connection with IBD, also mortality was investigated as opposed to survival in the PICO.

2 High risk of bias in the study by **Trivedi et al 2020**, due to zero stars in the comparability domain in the Newcastle Ottawa scale.

U2024_PICO 4.4 AILE

Population: Adult PSC patient
Intervention: Immunosuppressive treatment / azathioprine
Comparison: No immunosuppressive treatment
Outcome: Transplant-free survival OR progression of fibrosis, Normalization of cholestatic liver enzymes AND/OR Alkaline Phosphatase AND/OR Bilirubin AND/OR GGT

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis. The systematic search and screening revealed **one study** for this PICO question. **The systematic review and meta-analysis of Liu et al. 2022.** The systematic review and meta-analysis included only adults, therefore no results for children were provided in this analysis.
The systematic review of Liu et al. 2022 included observational studies with no control group as well as randomized controlled trials. For this analysis, only the randomized controlled trials analyzing the effect of immunosuppressive treatment in comparison to placebo, or no treatment with immunosuppressive agents were presented here. Additionally, the **randomized controlled phase 2 trial of Muir et al. 2019** was nominated by the clinical experts of the workgroup. The study details are shown in the corresponding evidence table.
An update of the systematic literature search was carried out in May 2024. Thereby no new literature was found for this PICO question.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint Change in ALP

- For the endpoint **'change in ALP'** there **were five trials with 213 patients** included in the **meta-analysis of Liu et al. 2022** analyzing immunosuppressive treatment vs. placebo or no treatment with immunosuppressive agents.

  The following primary studies were used in the meta-analysis:
  - Hommes, D. W., Erkelens, W., Ponsioen, C., Stokkers, P., Rauws, E., van der Spek, M., et al. (2008). A double-blind, placebo-controlled, randomized study of infliximab in primary sclerosing cholangitis. Journal of Clinical Gastroenterology 42, 522–526.
  - Larusso, N. F., Wiesner, R. H., Ludwig, J., Maccarty, R. L., Beaver, S. J., & Zinsmeister, A. R. (1988). Prospective trial of penicillamine in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 95, 1036–1042.
  - Knox, T. A., & Kaplan, M. M. (1994). A double-blind controlled trial of oral-pulse methotrexate therapy in the treatment of primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 106, 494–499.
  - Olsson, R., Broome, U., Danielsson, A., Hagerstrand, I., Jarnerot, G., Loof, L., et al. (1995). Colchicine treatment of primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 108, 1199–1203.
  - Sterling, R. K., Salvatori, J. J., Luketic, V. A., Sanyal, A. J., Fulcher, A. S., Stravitz, R. T., et al. (2004). A prospective, randomized-controlled pilot study of ursodeoxycholic acid X. Liu, H. Wang, X. Liu et al. Pharmacology & Therapeutics 237 (2022) 108163 12 combined with mycophenolate mofetil in the treatment of primary sclerosing cholangitis. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 20, 943–949.

  One trial with 10 patients analyzed Infliximab vs. placebo **(Hommes et al. 2008),** one trial with 70 patients **(Larusso et al. 1988)** analyzed Penicillamine vs. placebo, one trial with 24 patients analyzed MTX vs. placebo **(Knox et al. 1994),** one trial with 84 patients analyzed Colchicine vs. placebo **(Olsson et al. 1995)** and one trial with 25 patients analyzed MMF + UDCA vs. UDCA alone (**Sterling et al. 2004).** All included studies were randomized controlled trials. Therefore, the quality of evidence was graded as high by default and then downgraded based on prespecified criteria **(see table 1).**
- As specified in the **SoF table 1,** no statistically significant changes in ALP were observed for the different immunosuppressive agents except in the study of Knox et al. 1994, which found a change with MTX of -152 (U/L), p = 0.032. However, this study included only 12 patients. Therefore, the results should be interpreted with caution. No statistically significant changes in ALP were observed in the placebo groups or the UDCA group.
- The risk of bias analysis of the included studies revealed high risk of bias (Cochrane ROB 2, provided by the authors of the META). Therefore, we downgrade for risk of bias.
- No downgrades were performed for inconsistency, indirectness, imprecision, or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the 'Change in ALP' of Liu et al. 2022 (Meta-analysis) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖)

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 4.4 Change in ALP (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Hommes et al. 2008	Serious [1]	Patients with PSC in the Netherlands	Infliximab 5 mg/kg for 24 weaks	Placebo	Post therapy change in ALP (U/L)	Not serious	Intervention number of patients: 6 Control number of patients: 4	Change in intervention group: **-185 (U/L), p = 0.125** Change in control group: **-106 (U/L), p = 0.25**
Larusso et al. 1988	Serious[1]	Patients with PSC in the USA	Penicillamine 250 mg, t.i.d. for 1 year	Placebo	Post therapy change in ALP (U/L)	Not serious	Intervention number of patients: 39 Control number of patients: 31	Change in intervention group: **175 (U/L), p = non-significant** Change in control group: **-148 (U/L), p = non-significant**
Knox et al. 1994	Serious[1]	Patients with PSC in the USA	MTX 15 mg/wk for 2 years	Placebo	Post therapy change in ALP (U/L)	Not serious	Intervention number of patients: 12 Control number of patients: 12	Change in intervention group: **-152 (U/L), p = 0.032** Change in control group: **30 (U/L), p = non-significant**
Olsson et al. 1995	Serious[1]	Patients with PSC in Sweden	Colchicine 1 mg/day for 3 years	Placebo	Post therapy change in ALP (U/L)	Not serious	Intervention number of patients: 44 Control number of patients: 40	Change in intervention group: **-114 (U/L), p = non-significant** Change in control group: **-36 (U/L), p = non-significant**
Sterling et al. 2004	Serious[1]	Patients with PSC in the USA	MMF + UDCA 1 g b.i.d. + 13–15 mg/kg/day for 2 years	UDCA 13–15 mg/kg/day	Post therapy change in ALP (U/L)	Not serious	Intervention number of patients: 12	Change in intervention group: **-38 (U/L), p = non-significant** Change in control group:

							Control number of patients: 13	**15(U/L), p = non-significant**
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Change in ALP	Serious[1]	Not serious				Not Serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊖	MODERATE*						

***Since the majority of the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
[1] The risk of bias analysis of the included studies revealed high risk of bias (Cochrane ROB 2, provided by the authors of the META). Therefore, we downgrade for risk of bias.

Endpoint Change in AST

- For the endpoint **'change in AST'** there were **four trials with 203 patients** included in the **meta-analysis of Liu et al. 2022** analyzing immunosuppressive treatment vs. placebo or no treatment with immunosuppressive agents.

  The following primary studies were used in the meta-analysis:
  - Larusso, N. F., Wiesner, R. H., Ludwig, J., Maccarty, R. L., Beaver, S. J., & Zinsmeister, A. R. (1988). Prospective trial of penicillamine in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 95, 1036–1042.
  - Knox, T. A., & Kaplan, M. M. (1994). A double-blind controlled trial of oral-pulse methotrexate therapy in the treatment of primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 106, 494–499.
  - Olsson, R., Broome, U., Danielsson, A., Hagerstrand, I., Jarnerot, G., Loof, L., et al. (1995). Colchicine treatment of primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 108, 1199–1203.
  - Sterling, R. K., Salvatori, J. J., Luketic, V. A., Sanyal, A. J., Fulcher, A. S., Stravitz, R. T., et al. (2004). A prospective, randomized-controlled pilot study of ursodeoxycholic acid X. Liu, H. Wang, X. Liu et al. Pharmacology & Therapeutics 237 (2022) 108163 12 combined with mycophenolate mofetil in the treatment of primary sclerosing cholangitis. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 20, 943–949.

- One trial with 70 patients analyzed Penicillamine vs. placebo **(Larusso et al. 1988),** one trial with 24 patients analyzed MTX vs. placebo (**Knox et al. 1994),** one trial with 84 patients analyzed Colchicine vs. placebo **(Olsson et al. 1995**) and one trial with 25 patients analyzed MMF + UDCA vs. UDCA alone **(Sterling et al. 2005**). All included studies were randomized controlled trials. Therefore, the quality of evidence was graded as high by default and then downgraded based on prespecified criteria **(see table 2).**
- As specified in the **SoF table 2**, no statistically significant changes were observed for the different immunosuppressive agents. No statistically significant changes on AST were observed in the placebo groups or the UDCA group.
- **The risk of bias analysis of the included studies revealed high risk of bias (Cochrane ROB 2, provided by the authors of the META). Therefore, we downgrade for risk of bias.**
- No downgrades were performed for inconsistency, indirectness, imprecision, or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the 'Change in AST' of Liu et al. 2022 (Meta-analysis) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖)

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 4.4 Change in AST (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Larusso et al. 1988	Serious[1]	Patients with PSC in the USA	Penicillamine 250 mg, t.i.d. for 1 year	Placebo	Post therapy change in AST (U/L)	Not serious	Intervention number of patients: 39 Control number of patients: 31	Change in intervention group: **7 (U/L), p = non-significant** Change in control group: **not available**
Knox et al. 1994	Serious[1]	Patients with PSC in the USA	MTX 15 mg/wk for 2 years	Placebo	Post therapy change in AST (U/L)	Not serious	Intervention number of patients: 12 Control number of patients: 12	Change in intervention group: **-14 (U/L), p = non-significant** Change in control group: **-4 (U/L), p = non-significant**
Olsson et al. 1995	Serious[1]	Patients with PSC in Sweden	Colchicine 1 mg/day for 3 years	Placebo	Post therapy change in AST (U/L)	Not serious	Intervention number of patients: 44 Control number of patients: 40	Change in intervention group: **-13 (U/L), p = non-significant** Change in control group: **26 (U/L), p = non-significant**
Sterling et al. 2004	Serious[1]	Patients with PSC in the USA	MMF + UDCA 1 g b.i.d. + 13–15 mg/kg/day for 2 years	UDCA 13–15 mg/kg/day	Post therapy change in AST (U/L)	Not serious	Intervention number of patients: 12 Control number of patients: 13	Change in intervention group: **-26 (U/L), p = 0.08** Change in control group: **-11 (U/L), p = non-significant**
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Change in AST	Serious[1]	Not serious				Not Serious	Not serious	None

GRADE	⊕⊕⊕⊖	MODERATE*			

***Since the majority of the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1]The risk of bias analysis of the included studies revealed high risk of bias (Cochrane ROB 2, provided by the authors of the META). Therefore, we downgrade for risk of bias.

Endpoint Change in Total Bilirubin

- For the endpoint '**Change in Total Bilirubin'** there were **three trials with 133 patients** included in the **meta-analysis of Liu et al. 2022** analyzing immunosuppressive treatment vs. placebo or no treatment with immunosuppressive agents.

  The following primary studies were used in the meta-analysis:
  - Knox, T. A., & Kaplan, M. M. (1994). A double-blind controlled trial of oral-pulse methotrexate therapy in the treatment of primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 106, 494–499.
  - Olsson, R., Broome, U., Danielsson, A., Hagerstrand, I., Jarnerot, G., Loof, L., et al. (1995). Colchicine treatment of primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 108, 1199–1203.
  - Sterling, R. K., Salvatori, J. J., Luketic, V. A., Sanyal, A. J., Fulcher, A. S., Stravitz, R. T., et al. (2004). A prospective, randomized-controlled pilot study of ursodeoxycholic acid X. Liu, H. Wang, X. Liu et al. Pharmacology & Therapeutics 237 (2022) 108163 12 combined with mycophenolate mofetil in the treatment of primary sclerosing cholangitis. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 20, 943–949.

- One trial with 24 patients analyzed MTX vs. placebo **(Knox et al. 1994),** one trial with 84 patients analyzed Colchicine vs. placebo **(Olsson et al. 1995)** and one trial with 25 patients analyzed MMF + UDCA vs. UDCA alone **(Sterling et al. 2004).** All included studies were randomized controlled trials. Therefore, the quality of evidence was graded as high by default and then downgraded based on prespecified criteria **(see table 3).**
- As specified in the **SoF table 3**, no statistically significant changes in Total Bilirubin were observed for the different immunosuppressive agents. No statistically significant changes in ALP were observed in the placebo groups or the UDCA group.
- **The risk of bias analysis of the included studies revealed high risk of bias (Cochrane ROB 2, provided by the authors of the META). Therefore, we downgrade for risk of bias.**
- No downgrades were performed for inconsistency, indirectness, imprecision, or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the 'Change in Total Bilirubin' of Liu et al. 2022 (Meta-analysis) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖)

Table 3: Narrative Summary of Findings PICO 4.4 Change in Total Bilirubin (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			

Knox et al. 1994	Serious[1]	Patients with PSC in the USA	MTX 15 mg/wk for 2 years	Placebo	Post therapy change in total bilirubin (mg/dL)	Not serious	Intervention number of patients: 12 Control number of patients: 12	Change in intervention group: **0.35 (mg/dL), p = non-significant** Change in control group: **0.11 (mg/dL), p = non-significant**
Olsson et al. 1995	Serious[1]	Patients with PSC in Sweden	Colchicine 1 mg/day for 3 years	Placebo	Post therapy change in total bilirubin (mg/dL)	Not serious	Intervention number of patients: 44 Control number of patients: 40	Change in intervention group: **0.48 (mg/dL), p = non-significant** Change in control group: **-0.05 (mg/dL), p = non-significant**
Sterling et al. 2004	Serious[1]	Patients with PSC in the USA	MMF + UDCA 1 g b.i.d. + 13–15 mg/kg/day for 2 years	UDCA 13–15 mg/kg/day	Post therapy change in total bilirubin (mg/dL)	Not serious	Intervention number of patients: 12 Control number of patients: 13	Change in intervention group: **-0.11 (mg/dL), p = non-significant** Change in control group: **0.35 (mg/dL), p = non-significant**
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Change in Total Bilirubin	Serious[1]	Not serious				Not Serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊖	MODERATE*						

***Since the majority of the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
[1] The risk of bias analysis of the included studies revealed high risk of bias (Cochrane ROB 2, provided by the authors of the META). Therefore, we downgrade for risk of bias.

Endpoint Death / Liver transplantation

- For the endpoint **'death / liver transplantation'** there were **four trials with 203 patients** included in the **meta-analysis of Liu et al. 2022** analyzing immunosuppressive treatment vs. placebo or no treatment with immunosuppressive agents.

  The following primary studies were used in the meta-analysis:
  - Larusso, N. F., Wiesner, R. H., Ludwig, J., Maccarty, R. L., Beaver, S. J., & Zinsmeister, A. R. (1988). Prospective trial of penicillamine in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 95, 1036–1042.
  - Knox, T. A., & Kaplan, M. M. (1994). A double-blind controlled trial of oral-pulse methotrexate therapy in the treatment of primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 106, 494–499.

- Olsson, R., Broome, U., Danielsson, A., Hagerstrand, I., Jarnerot, G., Loof, L., et al. (1995). Colchicine treatment of primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 108, 1199–1203.
- Sterling, R. K., Salvatori, J. J., Luketic, V. A., Sanyal, A. J., Fulcher, A. S., Stravitz, R. T., et al. (2004). A prospective, randomized-controlled pilot study of ursodeoxycholic acid X. Liu, H. Wang, X. Liu et al. Pharmacology & Therapeutics 237 (2022) 108163 12 combined with mycophenolate mofetil in the treatment of primary sclerosing cholangitis. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 20, 943–949.

- One trial with 70 patients analyzed Penicillamine vs. placebo **(Larusso et al. 1988),** one trial with 24 patients analyzed MTX vs. placebo **(Knox et al. 1994),** one trial with 84 patients analyzed Colchicine vs. placebo **(Olsson et al. 1995)** and one trial with 25 patients analyzed MMF + UDCA vs. UDCA alone **(Sterling et al. 2004).** All included studies were randomized controlled trials. Therefore, the quality of evidence was graded as high by default and then downgraded based on prespecified criteria **(see table 4).**
- As specified in the **SoF table 4,** there was no difference regarding death/ liver transplantation between patients treated with immunosuppressive agents in comparison to placebo or treatment with UDCA.
- **The risk of bias analysis of the included studies revealed high risk of bias (Cochrane ROB 2, provided by the authors of the META). Therefore, we downgrade for risk of bias.**
- No downgrades were performed for inconsistency, indirectness, imprecision, or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the 'Death / liver transplantation' of Liu et al. 2022 (Meta-analysis) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖)

Table 4: Narrative Summary of Findings PICO 4.4 Death / Liver transplantation (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Larusso et al. 1988	Serious[1]	Patients with PSC in the USA	Penicillamine 250 mg, t.i.d. for 1 year	Placebo	Death / Liver transplantation	Not serious	Intervention number of patients: 39 Control number of patients: 31	Liver transplantation in intervention group: 7 Liver transplantation in control group: 5 Penicillamine did not produce an overall improvement in survival as compared with placebo. The median survival times were >4 yr for both the drug and placebo groups.

Knox et al. 1994	Serious[1]	Patients with PSC in the USA	Methotrexate (MTX) 15 mg/wk for 2 years	Placebo	Death / Liver transplantation)	Not serious	Intervention number of patients: 12 Control number of patients: 12	Death/ Liver transplantation in intervention group: 3 Death / Liver transplantation in control group: 2
Olsson et al. 1995	Serious[1]	Patients with PSC in Sweden	Colchicine 1 mg/day for 3 years	Placebo	Death / Liver transplantation	Not serious	Intervention number of patients: 44 Control number of patients: 40	Liver transplantation in intervention group: 2 Liver transplantation in control group: 3 Death in intervention group: 1 Death in control group: 2 When analyzed on an intention-to-treat basis, no difference in survival rates between the two groups was evident
Sterling et al. 2004	Serious[1]	Patients with PSC in the USA	MMF + UDCA 1 g b.i.d. + 13–15 mg/kg/day for 2 years	UDCA 13–15 mg/kg/day	Death / Liver transplantation	Not serious	Intervention number of patients: 12 Control number of patients: 13	Liver transplantation in intervention group: 2 Liver transplantation in control group: 1
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Death / Liver transplantation	Serious[1]	Not serious				Not Serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊖	MODERATE*						

***Since the majority of the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1]The risk of bias analysis of the included studies revealed high risk of bias (Cochrane ROB 2, provided by the authors of the META). Therefore, we downgrade for risk of bias.

Endpoint Adverse events (Meta-Analysis)

- For the endpoint **'Adverse events'** there were **five trials with 213 patients** included in the **meta-analysis of Liu et al. 2022** analyzing immunosuppressive treatment vs. placebo or no treatment with immunosuppressive agents.

  The following primary studies were used in the meta-analysis:
  - Hommes, D. W., Erkelens, W., Ponsioen, C., Stokkers, P., Rauws, E., van der Spek, M., et al. (2008). A double-blind, placebo-controlled, randomized study of infliximab in primary sclerosing cholangitis. Journal of Clinical Gastroenterology 42, 522–526.
  - Larusso, N. F., Wiesner, R. H., Ludwig, J., Maccarty, R. L., Beaver, S. J., & Zinsmeister, A. R. (1988). Prospective trial of penicillamine in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 95, 1036–1042.
  - Knox, T. A., & Kaplan, M. M. (1994). A double-blind controlled trial of oral-pulse methotrexate therapy in the treatment of primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 106, 494–499.
  - Olsson, R., Broome, U., Danielsson, A., Hagerstrand, I., Jarnerot, G., Loof, L., et al. (1995). Colchicine treatment of primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 108, 1199–1203.
  - Sterling, R. K., Salvatori, J. J., Luketic, V. A., Sanyal, A. J., Fulcher, A. S., Stravitz, R. T., et al. (2004). A prospective, randomized-controlled pilot study of ursodeoxycholic acid X. Liu, H. Wang, X. Liu et al. Pharmacology & Therapeutics 237 (2022) 108163 12 combined with mycophenolate mofetil in the treatment of primary sclerosing cholangitis. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 20, 943–949.

- One trial with 10 patients analyzed Infliximab vs. Placebo **(Hommes et al. 2008),** one trial with 70 patients analyzed Penicillamine vs. placebo **(Larusso et al. 1988),** one trial with 24 patients analyzed MTX vs. placebo **(Knox et al. 1994),** one trial with 84 patients analyzed Colchicine vs. **placebo (Olsson et al. 1995**) and one trial with 25 patients analyzed MMF + UDCA vs. UDCA alone **(Sterling et al. 2004**). All included studies were randomized controlled trials. Therefore, the quality of evidence was graded as high by default and then downgraded based on prespecified criteria **(see table 5).**
- As specified in the **SoF table 5**, there was no adverse events in patient treated with Infliximab, MTX, MMF + UDCA or UDCA. Major side effects led to the permanent discontinuation of penicillamine therapy in 8 of 39 patients (21%) taking penicillamine. In addition, there were 20 minor reactions among the penicillamine group and 9 among the placebo group that may have been drug related. Furthermore, one case of diarrhea was the only recorded side effect that could be attributed to colchicine.
- **The risk of bias analysis of the included studies revealed high risk of bias (Cochrane ROB 2, provided by the authors of the META). Therefore, we downgrade for risk of bias.**
- No downgrades were performed for inconsistency, indirectness, imprecision, or other considerations.

  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the 'Adverse events' of Liu et al. 2022 (Meta-analysis) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖)

Endpoint Adverse events (Individual study)

- For the endpoint **'Adverse events'** beside the meta-analyses there was **one additional trial with 235 patients** included. **Muir et al. 2019** analyzed the effect of simtuzumab vs. placebo. The included study is a randomized controlled trial, therefore, the quality of evidence was graded as high by default and then downgraded based on prespecified criteria **(see table 6).**
- As specified in the **SoF table 6,** the number and types of adverse events were similar between treatment groups.
- No downgrades were performed for risk of bias inconsistency, indirectness, imprecision, or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the 'Adverse events' of Muir et al. 2019 (individual study) was rated as HIGH (⊕⊕⊕⊕)

As the meta-analysis included different interventions and thus represents the multifaceted intervention "immunosuppressive agents" more diversely, we focus on the findings of the review. Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'adverse events' (META + individual study) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 5: Narrative Summary of Findings PICO 4.4 Adverse events (Critical outcome) – Systematic review

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Hommes et al. 2008	Serious [1]	Patients with PSC in the Netherlands	Infliximab 5 mg/kg for 24 weeks	Placebo	Adverse events	Not serious	Intervention number of patients: 6 Control number of patients: 4	Adverse events in intervention group: 0 Adverse events in control group: 0
Larusso et al. 1988	Serious[1]	Patients with PSC in the USA	Penicillamine 250 mg, t.i.d. for 1 year	Placebo	Adverse events	Not serious	Intervention number of patients: 39 Control number of patients: 31	Major side effects led to the permanent discontinuation of penicillamine therapy in 8 of 39 patients (21%) taking penicillamine. In addition, there were 20 minor reactions among the penicillamine group and 9 among the placebo group that may have been drug related. No patients died as a result of known side effects of penicillamine. Presumed major side effects of penicillamine always resolved

								after the drug had been discontinued.
Knox et al. 1994	Serious[1]	Patients with PSC in the USA	MTX 15 mg/wk for 2 years	Placebo	Adverse events	Not serious	Intervention number of patients: 12 Control number of patients: 12	Adverse events in intervention group: 0 Adverse events in control group: 0
Olsson et al. 1995	Serious[1]	Patients with PSC in Sweden	Colchicine 1 mg/day for 3 years	Placebo	Adverse events	Not serious	Intervention number of patients: 44 Control number of patients: 40	Adverse events in intervention group: 1 Adverse events in control group: 0 One case of diarrhea was the only recorded side effect that could be attributed to colchicine
Sterling et al. 2004	Serious[1]	Patients with PSC in the USA	MMF + UDCA 1 g b.i.d. + 13–15 mg/kg/day for 2 years	UDCA 13–15 mg/kg/day	Adverse events	Not serious	Intervention number of patients: 12 Control number of patients: 13	Adverse events in intervention group: 0 Adverse events in control group: 0
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Serious[1]	Not serious				Not Serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊖	MODERATE*						

***Since the majority of the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] The risk of bias analysis of the included studies revealed high risk of bias (Cochrane ROB 2, provided by the authors of the META). Therefore, we downgrade for risk of bias.

Table 6: Narrative Summary of Findings PICO 4.4 Adverse events (Critical outcome) – Individual study

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Muir et al. 2019	Not serious	Patients with PSC in North America and Europe (32 in the United States; 7 in Canada; 6 in the United Kingdom; 3 each in Germany and Spain; 2 each in Belgium, Denmark, France, and Italy; and 1 each in the Netherlands and Sweden	75 mg simtuzumab, 125 mg simtuzumab	Placebo	Adverse events	Not serious	Intervention number of patients: 75 mg: 79 125mg: 77 Control number of patients: 78	Any Adverse events in intervention group: 125 mg: 74 (96%) 75 mg: 75 (95%) Any Adverse events in control group: 78 (100%) Grade 3 events in intervention group: 125 mg: 27 (35%) 75 mg: 25 (32%) Grade 3 Adverse events in control group: 31 (40%) Serious adverse events in intervention group: 125 mg: 23 (30%) 75 mg: 16 (20%) Serious Adverse events in control group: 21 (27%)
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Not serious	Not serious				Not Serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH*						

***Since the majority of the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

Endpoint Fibrosis stage (Individual study)

- For the endpoint **'Fibrosis stage'** there was **one trial with 235 patients** included. **Muir et al. 2019** analyzed the effect of simtuzumab vs. placebo. The included study is a **randomized controlled trial**, therefore, the quality of evidence was graded as high by default and then downgraded based on prespecified criteria **(see table 7).**

- As specified in the **SoF table 7, Simtuzumab** treatment for 96 weeks did not result in statistically significant improvements in Ishak fibrosis stage. Improvement in fibrosis by ≥1 stage was seen in 22% of patients receiving placebo, 32% of patients receiving 75 mg simtuzumab (P = 0.12 versus placebo), and 31% of patients receiving 125 mg simtuzumab (P = 0.13 versus placebo).
- No downgrades were performed for risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the 'Fibrosis stage' of Muir et al. 2019 (individual study) was rated as HIGH (⊕⊕⊕⊕)

Table 7: Narrative Summary of Findings PICO 4.4 Fibrosis stage (Critical outcome) – Fibrosis stage

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Muir et al. 2019	Not serious	Patients with PSC in North America and Europe (32 in the United States; 7 in Canada; 6 in the United Kingdom; 3 each in Germany and Spain; 2 each in Belgium, Denmark, France, and Italy; and 1 each in the Netherlands and Sweden	75 mg simtuzumab, 125 mg simtuzumab	Placebo	Fibrosis stage	Not serious	Intervention number of patients: 75 mg: 79 125mg: 77 Control number of patients: 78	Simtuzumab treatment for 96 weeks did not result in statistically significant improvements in Ishak fibrosis stage. Improvement in fibrosis by ≥1 stage was seen in 22% of patients receiving placebo, 32% of patients receiving 75 mg simtuzumab (P = 0.12 versus placebo), and 31% of patients receiving 125 mg simtuzumab (P = 0.13 versus placebo).
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Fibrosis stage	Not serious	Not serious				Not Serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH*						

***Since the majority of the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

U2024_PICO 4.5 AILE

Population: PSC patient with PSC-associated colitis
Intervention: Colonoscopy for the screening of colorectal cancer
Comparison: No screening
Outcome: Colorectal cancer-associated mortality

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
There are **3** studies available for PICO question **4.5.** These are cohort studies by **Boonstra et al 2013**, **Singh et al 2019** and **Trivedi 2020**. The study details are shown in the corresponding evidence table.
All of the included studies were nominated by guideline expert working members.

An update of the systematic literature search was carried out in 2024 (April to September). Thereby, the retrospective cohort study by Das et al. 2023 as well as the case-control study of Jamil et al. 2023 was identified.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):
Endpoint: Colorectal-cancer associated mortality

- **Trivedi et al 2020** (cohort study) performed a post-cancer survivorship analysis in PSC patients and compared surveillance with no surveillance.
- **Boonstra et al 2013** compared surveilled PSC patients with CRC and with non-surveilled patients with PSC patients with CRC and found more deaths in the non-surveilled cohort.
- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in **table 1** in a narrative approach.
- In conclusion, the study of **Trivedi et al 2020** (cohort study) reported lower rates of CRC-related death in the group undergoing annual colonoscopy vs the non-surveyed group (18% vs 21%), although numbers were underpowered to detect statistical significance.
- This finding is supported by the finding of **Boonstra et al 2013** in which the authors report PSC-CRC patients that 50% (9 of 18) of the non-surveilled patients and 16% (3 of 19) who received regular surveillance colonoscopies died of CRC (P = 0.038).
- Since all of the included studies were cohort studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
- Level of evidence was downgraded by one level due to serious risk of bias in the study by **Trivedi et al 2020.**
- No downgrades were performed due to indirectness, inconsistency, imprecision, or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint Colorectal cancer associated mortality was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 4.5– Surveillance vs non-surveillance – colorectal cancer associated mortality

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Boonstra et al 2013	Not Serious	PSC patients	Surveillance colonoscopy	No surveillance	CRC - related death	Serious	Not serious	50% (9 of 18) nonsurveilled vs. 16% (3 of 19) regular

								surveillance colonoscopies died of CRC (P = 0.038).
Trivedi et al 2020	Serious[1]	PSC patients	Surveillance scans	No surveillance	CRC related deaths	Serious	Not serious	Annual colonoscopy vs the nonsurveyed group (18% vs 21%), although numbers were underpowered to detect statistical significance.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
CRC Mort-ality	Serious	Not serious				Not serious[2]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Boonstra, Kirsten. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. Hepatology (Baltimore, Md.). 58. . 2013**
- **Trivedi, Palak J. Effects of Primary Sclerosing Cholangitis on Risks of Cancer and Death in People with Inflammatory Bowel Disease, Based on Sex, Race, and Age. Gastroenterology. 159. 2020**

Footnotes:

***Since the included studies were cohort studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] Level of evidence was downgraded by one level due to high risk of bias in the study by **Trivedi et al 2020**, due to zero stars in the comparability domain in the Newcastle Ottawa scale.

[2]**Trivedi et al 2020** investigated hepatobiliary cancer, not colorectal cancer as described in the PICO, but we decided to not downgrade.

Endpoint: Incidence of dysplasia

- **Singh et al 2019** (cohort study) performed regular screening for colorectal cancer (CRC) in IBD patients and recorded incident dysplasias.
- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in **table 2** in a narrative approach.
- In conclusion, the study of **Singh et al 2019** (cohort study) reported no cases of CRC. The authors suggest that adherence to updated, stratified, surveillance recommendations may result in low advanced neoplasia rates.
- During the 2024 literature update the retrospective cohort study of Das et al. 2024 was additionally included in this analysis. Das et al. analyzed 140 patients diagnosed with PSC preceding IBD (PSC-IBD) and PSC only and determined if PSC is an independent risk factor for CRC to optimize screening intervals.
- The authors found that patients with PSC-IBD were more likely to be diagnosed with CRC compared with those with PSC only (23.3% vs. 1.8%). The presence of PSC and IBD was significantly associated with increased risk of CRC (adjusted HR 21.52, 95% CI 3.11 to 148.76). Furthermore, the authors found that among the PSC-only patients the estimated CRC risk was significantly elevated compared with that expected of the standard NYI Langone population (SIR 9.2, 95% CI 1.1 to 33.2).

- In addition, the case-control study of Jamil et al. 2023 was included in this analysis. Jamil et al. 2023 analyzed whether duration and severity of inflammation are linked to the development of CRC in patients with PSC-IBD. 72 PSC-IBD patients were included in the analyses. 13 patients who developed CRC were compared to 59 patients who did not developed CRC. The authors found that patients with CRC had significantly more endoscopic ($p<0.01$) and histologic ($p<0.01$) inflammation in the right colon compared to the control group prior to the development of dysplasia. Furthermore, significantly greater endoscopic inflammation in the segment of the colon with a dysplastic lesion than other segments of the colon ($p=0.018$) was detected. Additionally, the authors found that having moderate or severe endoscopic ($p=0.02$) or histologic ($p=0.04$) inflammation was associated with a higher probability of developing neoplasia.
- Since all of the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
- Level of evidence was downgraded by one level due to indirectness, because the intervention and comparison of interest (colonoscopy vs. no colonoscopy) was not investigated in the present studies. Furthermore, the outcome of incidence is not mentioned in the PICO and therefore only considered important.
- The case-control study of Jamil et al. 2023 shows a risk of bias regarding lack of adjustment of confounding factors. However, since the other two studies did not show a risk of bias we decided to not downgrade.
- No downgrades were performed due to inconsistency, imprecision, or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint Incidence of colorectal cancer was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 4.5– Surveillance vs non-surveillance – Incidence of colorectal cancer

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Das et al. 2024	Not serious (NOS 8/9)	PSC-IBD patients	Risk of CRC in PSC + IBD patients (n = 30)	Risk of CRC in PSC only patients (n = 110) as well as the risk of CRC in the general population	Incidence of CRC	Serious	Not serious	• Significantly increased cumulative incidence of CRC diagnosis in patients with PSC–IBD compared with patients with PSC-only (23.3% vs. 1.8% log-rank $p < 0.01$). • Presence of PSC and IBD was significantly associated with increased risk of CRC (adjHR 21.52, 95% CI 3.11, 148.76). • For both the PSC-only cohort (SIR 9.2, 95% CI 1.1, 33.2) and all PSC-only + PSC–IBD patients (SIR 36.4, 95% CI 16.6, 69.1), the risk of CRC was significantly elevated compared with the standard NYU Langone population.
Jamil et al. 2023	Serious (NOS 7/9, 0 stars comparability domain)	PSC-IBD patients	PSC-IBD patients with CRC (n = 13)	PSC-IBD patients without IBD (n = 59)	Risk factors for CRC incidence	Serious	Not serious	• Patients in the CRN-positive group had significantly more endoscopic ($p<0.01$) and histologic ($p<0.01$) inflammation in the right

								compared to the control group prior to the development of dysplasia • Significantly greater endoscopic inflammation in the segment of the colon with a dysplastic lesion than other segments of the colon (p=0.018) • Having moderate or severe endoscopic (p=0.02) or histologic (p=0.04) inflammation was associated with a higher probability of developing neoplasia
Singh et al 2019	Not Serious	PSC patients	Surveillance colonoscopy	No surveillance	Incidence of CRC	Serious	Not serious	Type of dysplasia CD [n/100,000 patient-years] CRC CD L2–L3: 25.1, UC: 19.5, PSC: 0 CRC prior to 8 years CD L2–L3: 0, UC: 0, PSC: 0
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Incidence of CRC	Not Serious	Not serious				Serious[1]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Das, T. S. et al. Risk of colorectal cancer in patients with primary sclerosing cholangitis and concomitant inflammatory bowel disease compared with primary sclerosing cholangitis only. Hepatol Res. . . 2024**
- Jamil, O. K. et al. Inflammation in the proximal colon is a risk factor for the development of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease patients with primary sclerosing cholangitis. Therap Adv Gastroenterol. 16. 17562848231184985. 2023
- **Singh, Kelita. High Adherence to Surveillance Guidelines in Inflammatory Bowel Disease Patients Results in Low Colorectal Cancer and Dysplasia Rates, While Rates of Dysplasia are Low Before the Suggested Onset of Surveillance. Journal of Crohn's & colitis. 13.. 2019**

Footnotes:

***Since the included studies are observational, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria**

[1] Level of evidence was downgraded by one level due to indirectness, as the available studies did not investigate the intervention and comparison of interest (colonoscopy vs. no colonoscopy). Furthermore, the outcome of incidence is not mentioned in the PICO and therefore only considered important.

U2024_PICO: 5.1 AILE

Population: Pregnant women OR pregnant AIH patient
Intervention: Azathioprine
Comparison: No azathioprine
Outcome: Rate of prematurity OR gestational diabetes OR birth weight OR miscarriage OR teratogenicity

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
Continuous intake of medication for chronic diseases during pregnancy requires careful consideration of the benefits and harms for both mother and fetus. Since it is ethically questionable to carry out respective studies there is no direct evidence for this PICO question. Consequently, only indirect evidence was used as a basis for the judgement of certainty of evidence, whereas the quality of the evidence was not downgraded due to indirectness.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):
This analysis focused on pregnant women and pregnancy outcomes in relation to autoimmune hepatitis (AIH) and/or azathioprine (AZA) treatment (Studies focusing on cirrhotic patients are not included in this analysis – see also PICO 5.2 for cirrhotic patients and pregnancy). The literature and screening revealed six studies addressing this aim. These are the META analysis of El Jamaly et al 2021 and Si et al 2022, as well as the observational studies (cohort studies) of Alami et al 2018, Goldstein 2007, Matarazzo et al 2022, and Sharma et al 2021. Sharma et al 2021 performed a sub analysis regarding AIH patients with and without cirrhosis. The result of this analysis is specified in table 1.
Regarding the outcome of interest (prematurity, miscarriage, and teratogenicity/congenital defects) the main effect measured in El Jamaly et al 2021 and Si et al 2022 is predominantly based on the same large observational studies of Stokkeland et al 2016 and Wang et al 2020. Perhaps it would have made more sense to exclude one of the META-analyses in order not to overestimate the observed effect, but we decided against exclusion because both studies performed slightly different sub analysis which might be beneficial for the PICO-question. However, this must be considered when interpreting the results.

An update of the systematic literature search was carried out in 2024 (April to September). Thereby, the retrospective cohort studies by Kilani et al. 2023 and Fischer et al. 2023 were identified.

The study details of the included studies are shown in the corresponding evidence table.

Due to the lack of direct evidence for the PICO-question - as addressed above – all the included studies used different approaches to investigate the effects of interest. Therefore, the population of interest differs in almost all studies. The details are shown in the tables beyond and briefly summarized here.

- El Jamaly et al. 2021 compared pregnant women with AIH to pregnant women without AIH (see introduction). And in a sub analysis pregnant woman with AIH receiving immunosuppression during pregnancy were compared to pregnant women with AIH that did not receive anyimmunosuppression.
- As specified above Si et al. 2022 performed the same comparison - pregnant women with AIH vs. pregnant women without AIH. And in sub analysis pregnant woman with AIH receiving corticosteroid monotherapy (prednisolone) during pregnancy were compared to pregnant women with AIH that receive corticosteroids with azathioprine.
- Alami et al 2017 compared women who took AZA early in pregnancy to women who took AZA late in pregnancy. The underlying disease was not specified (AIH or others).
- Likewise, Goldstein et al 2007 included pregnant women with various diseases and compared the effect of AZA medication vs other drugs on pregnancy outcomes.

- Matarazzo et al 2022 investigated the effect of long-term intake of AZA in AIH patients (since childhood) on pregnancy. No control group was included in this analysis.
- Sharma et al 2021 included pregnant women with AIH in their analysis (taking AZA and/or other drugs) and compared them to pregnant women without AIH and without medication.
- Fischer et al 2023 investigates maternal and neonatal outcomes of pregnancy in patients with AIH and assessed potential risk factor for adverse outcomes (among others the use of immunosuppressive medication).
- Kilani et al 2023 compared pregnant females with a diagnosis of AIH to those with and without other chronic liver diseases (CLD). The effect of AZA was not analyzed.

Because all the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default and the critical appraisal according to the GRADE working group for the studies is specified in table 1-6 in a narrative approach.

Endpoint (Prematurity):

- ***The endpoint prematurity/preterm delivery/preterm birth was analyzed by El Jamaly et al 2021, Si et al 2022, Alami et al 2012, Goldstein et al 2007, Matarazzo et al 2022, Sharma et al 2021, Kilani et al 2023 and Fischer et al. 2023.***
- As specified in the table 1, El Jamaly et al 2021/Si et al 2022 and Sharma et al 2021 found significantly higher rates of prematurity for pregnant women with AIH compared to pregnant women without AIH (OR 2.2/RR 3.16 and aOR 4.25). Medication received varies in between the studies and participants, including in the majority AZA and/or pred. During the 2024 literature update the retrospective cohort study of Kilani et al. 2023 was additionally included in this analysis. The authors found that compared to individuals without chronic liver diseases, AIH was associated with 82% increase in the odds of preterm delivery. Thus, the results of Kilani et al 2023 confirmed the previous findings. No downgrades were performed, ⊕⊕⊖⊖.
- The sub analysis performed by El Jamaly et al 2019 compared AIH women receiving immunosuppression to women receiving no immunosuppressive treatment, also found increased OR of 1.86 (0.92-3.77), but the effect was statistically not significant. However, the analysis is based on two studies with few patients (n=32/n=13) and therefore should be considered with care. During the 2024 literature update the retrospective cohort study of Fischer et al. 2023 was included in this analysis. The authors similarly found no statistically significant difference between patients treated with immunosuppression and patients not treated with immunosuppression. Thus, the previous findings were confirmed by the new literature. As the study of Fischer et al 2023 included only 50 patients the number of patients is still very small for this analysis and we downgraded due to imprecision, ⊕⊖⊖⊖.
- Si et al 2022 compared corticosteroid monotherapy (prednisolone) to corticosteroids and AZA treatment and found no significant effects (RR 0.63). Three studies. The retrospective cohort study of Fischer et al. 2023 also compared immunosuppressive monotherapy vs. immunosuppressive combination therapy and also found no statistically significant difference between the two group. As the study of Fischer included only 50 patients we decided to downgrade for imprecision because the overall number of included patients in this analysis is still small, ⊕⊖⊖⊖.
- In contrast, Goldstein et al 2007 found increase rates of prematurity (OR 4.09) in women who took AZA compared to women in the control group (other drugs), whereas here must be taken in into account, that AIH and other diseases were included in this analysis and the rate of smoking was significantly higher in the study group than in the control group. One study, we downgraded due to imprecision and risk of bias, ⊕⊖⊖⊖.
- Intake of AZA early or late during pregnancy seems not to influence the rate of prematurity significantly (27.3% vs. 22.5%, p =0.848, Alami et al 2017). One study, we downgraded due to imprecision and risk of bias, ⊕⊖⊖⊖.

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 5.1 (Premature birth) Critical outcome

Author	Risk of bias	Inconsistency	META/Individual study	Remarks	Imprecision	Effect

		P - Cases	P -Control	Outcome	Heterogeneity (if applicable)			
El Jamaly et al. 2021	Not Serious	Pregnant women with AIH	Pregnant women without AIH	Premature birth	META (three studies) I^2= 32.86, p=.22	AZA as well as other drugs	Pregnancies in AIH n=115 Total AIH pregnancies n=1176; Controls n = 875,482	OR 2.20 (1.66-2.91), p<0.001. ⊕⊕⊖⊖
Si et al 2022	Not Serious	Pregnant women with AIH	Pregnant women without AIH	Preterm delivery	META (three studies) I^2 = 0%,	AZA as well as other drugs	Pregnancies in AIH n=120/1176 Controls n = 875,482/19,142,639	RR = 3.16, 95% CI = [2.36, 4.25], p< 0.00001 ⊕⊕⊖⊖
Sharma et al 2021	Not Serious	Pregnant women with AIH and AZA (and/or other drugs)	Matching pregnant women wo AIH (and wo drugs)	Preterm birth	Individual study	AZA as well as other drugs	AIH: 51/306 (16.7) Control: 70/1524 (4.6)	[4] aORa 4.25 (2.85–6.32) aORb 5.10 (3.29–7.92) ⊕⊕⊖⊖
Kilani et al. 2023	Not serious	Pregnant women with AIH	Pregnant women without chronic liver disease	Preterm delivery	Individual study	No information regarding AZA	Pregnancies in AIH: 90/1095 (8.2%) Control without CLD: 985.215/19.206.696 (5.1%)	AIH was associated with 82% increase in the odds of preterm delivery (adjusted Odds Ratio = 1.82, 95%CI: 1.06 – 3.14). ⊕⊕⊖⊖
El Jamaly et al. 2021	Not Serious	Pregnant women with AIH receiving immunosuppression during pregnancy	Pregnant women with AIH that did not receive any immunosuppression	Preterm birth	META (two studies) I^2= 0.00, p=.59	Subgroup	[1]cases n= 32; controls n = 13	OR 1.86 (0.92-3.77)[1], p=0.08. ⊕⊖⊖⊖
Fischer et al. 2023	Not serious	AIH patients who received immunosuppressive medication (combination therapy)	AIH patient who received who received no immunosuppressive medication	Preterm birth	Individual study	AZA as well as other drugs	[1]combination therapy prednisolone + thiopurine n = 39 (40.2%) budesonide + thiopurine n = 6 (6.2%) prednisolone + budesonide n = 2 (2.1%) tacrolimus n = 1 (1%)	None vs. Combination therapy: OR 0.391 (95% CI 0.04 to 3.62), p = 0.41 ⊕⊖⊖⊖

							no use of immunosuppressive medication (n = 14)	
Si et al 2022	Not Serious	AIH patients who received corticoster. Monother. (Prednisolone)	AIH patients who received corticosteroids with azathioprine	Preterm delivery	META (three studies) $\chi 2 = 1.52$, $p = 0.47$, $I 2 = 0\%$	Subgroup	[2]Cases n=6/58 Controls n= 8/52	RR = 0.63, 95% CI = [0.24, 1.65], p = 0.35 ⊕⊖⊖⊖
Fischer et al. 2023	Not serious	AIH patients who received immunosuppressive medication combination therapy	AIH patients who received immunosuppressive medication mono therapy	Preterm birth	Individual study	AZA as well as other drugs	[1]combination therapy prednisolone + thiopurine n = 39 (40.2%) budesonide + thiopurine n = 6 (6.2%) prednisolone + budesonide n = 2 (2.1%) tacrolimus n = 1 (1%) monotherapy prednisone: n = 5 (5.2%) thiopurine: n = 28 (28.9%) budesonide: n = 2 (2.1%)	Monotherapy vs. Combination therapy: OR 1.042 (95% CI 0.32 to 3.35), p = 0.95 ⊕⊖⊖⊖
Matarazzo et al 2022	Not Serious	Pregnant women with long-term AZA	-	Preterm birth	Individual study	AIH and ASC	[2]AZA: 4/13 (30.7%)	⊕⊖⊖⊖
Alami et al 2017	[3]Serious (0 stars comparability)	Pregnant women with AZA early in pregnancy	Pregnant women with AZA late in pregnancy	Prematurity <37 weeks	Individual study	AIH present unclear	[1]G2-AZAearly: 9/33 G3-AZAlate: 23/102	G2: 27.3% vs G3: 22.5%, p=0.579 ⊕⊖⊖⊖

Goldstein et al 2007	[3]Serious (0 stars comparability)	Pregnant women with AZA	Pregnant women with another drug	Prematurity <37 weeks	Individual study	AIH and other diseases	AZA: 33/154 (21.4%) other drugs: 10/191 (5.2%)	OR 4.09 (2.0-8.06)[1], p<0.001 ⊕⊖⊖⊖

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
[1] Wide confidence interval and few patients, we downgraded one level due to serious imprecision.
[2] No comparison group. Very few patients, therefore, we downgraded one level.
[3] Serious risk of bias due to missing adjustment of possible confounders, therefore we downgraded one level.
[4] Adjusted OR for a: maternal age, calendar year of delivery, parity, and county and b: a + level of education, early pregnancy body mass index, Nordic country of birth, smoking in early pregnancy, diabetes, and other autoimmune disease.

Endpoint (Gestational diabetes):

- ***The endpoint gestational DM was analyzed by El Jamaly et al 2021, and Sharma et al 2021.***
- As specified in the table 2, both studies found higher rates of gestational DM for pregnant women with AIH compared to pregnant women without AIH (OR 2.84 and aOR 1.67). However, it should be noted that the effect in the study of Sharma et al. 2021 was statistically not significant. Medication received varies in between the studies and participants, including in the majority AZA and/or prednisolone (PRED).
  During the 2024 literature update the retrospective cohort study of Kilani et al 2023 was additionally included in this analysis. The authors found a trend towards higher odds of gestational DM for pregnant women with AIH compared to individuals without chronic liver diseases, but this effect was statistically not significant.
- Thus, we decided to downgrade for heterogeneity as the association of AIH and gestational DM is not consistent between the studies. Further studies are required to identify the relationship between AIH und gestational diabetes ⊕⊖⊖⊖.
- During the 2024 literature update the retrospective cohort study of Fischer et al. 2023 was identified. The authors compared immunosuppressive combination therapy vs. no immunosuppressive therapy as well as immunosuppressive combination therapy vs. immunosuppressive monotherapy. The authors found no statistically significant effect between the groups regarding the outcome gestational DM. We downgraded for imprecision as few patients were included in this analysis. ⊕⊖⊖⊖.

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 5.1 (Gestational DM) Critical outcome

Author	Risk of bias	Inconsistency			META/Individual study	Remarks	Imprecision	Effect
		P - Cases	**P -Control**	**Outcome**	**Heterogeneity** (if applicable)			
El Jamaly et al. 2021	Not Serious	Pregnant women with AIH	Pregnant women without AIH	Gestational DM	META (two studies) I^2= 50.85, p=.15	AZA as well as other drugs	Pregnancies in AIH n=168, Total AIH pregnancies n=1106; Controls n= 1,295,990	OR 2.84 (1.78-4.54), p<=0.001. ⊕⊖⊖⊖

Sharma et al 2021	Not Serious	Pregnant women with AIH and AZA (and/or other drugs)	Matching pregnant women wo AIH (and wo drugs)	Gestational DM	Individual study	AZA as well as other drugs	AIH: 7/309 (2.3) Control: 19/1532 (1.2)	[4]aORa 1.67 (0.68–4.11) aORb 3.12 (0.75–12.95) ⊕⊖⊖⊖
Kilani et al. 2023	Not serious	Pregnant women with AIH	Pregnant women without chronic liver disease	Gestational DM	Individual study	No information regarding AZA	Pregnancies in AIH: 140/1095 (12.8%) Control without CLD: 15.845/ 19.206.696 (8.2%)	aOR = 1.83, 95%CI: 0.98 – 3.43) ⊕⊖⊖⊖
Fischer et al. 2023	Not serious	AIH patients who received immunosuppressive medication (combination therapy)	AIH patient who received who received no immunosuppressive medication	Gestational DM	Individual study	AZA as well as other drugs	[1]combination therapy prednisolone + thiopurine n = 39 (40.2%) budesonide + thiopurine n = 6 (6.2%) prednisolone + budesonide n = 2 (2.1%) tacrolimus n = 1 (1%) no use of immunosuppressive medication (n = 14)	None vs. Combination therapy: OR 2.857 (95% CI 0.34 to 20.47), p = 0.30 ⊕⊖⊖⊖
Fischer et al. 2023	Not serious	AIH patients who received immunosuppressive medication combination therapy	AIH patients who received immunosuppressive medication mono therapy	Gestational DM	Individual study	AZA as well as other drugs	[1]combination therapy prednisolone + thiopurine n = 39 (40.2%) budesonide + thiopurine n = 6 (6.2%) prednisolone + budesonide n = 2 (2.1%)	Monotherapy vs. Combination therapy: OR 1.667 (95% CI 0.34 to 8.18), p = .53 ⊕⊖⊖⊖

							tacrolimus n = 1 (1%) monotherapy prednisone: n = 5 (5.2%) thiopurine: n = 28 (28.9%) budesonide: n = 2 (2.1%)	

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
[1] Wide confidence interval and few patients, we downgraded one level due to serious imprecision.
[2] No comparison group. Very few patients, therefore, we downgraded one level.
[3] Serious risk of bias due to missing adjustment of possible confounders, therefore we downgraded one level.
[4] Adjusted OR for a: maternal age, calendar year of delivery, parity, and county and b: a + level of education, early pregnancy body mass index, Nordic country of birth, smoking in early pregnancy, diabetes, and other autoimmune disease.

Endpoint (Birth weight):

- ***The endpoint low birth weight/median birth weight was analyzed by El Jamaly et al 2021, Alami et al 2012, Goldstein et al 2007, Matarazzo et al 2022, and Sharma et al 2021.***
- As specified in the table 3, El Jamaly et al 2021 and Sharma et al 2021 found significantly higher rates of low birth weight for pregnant women with AIH compared to pregnant women without AIH (OR 3.04 and aOR 3.84). Medication received varies in between the studies and participants, including predominantly AZA and/or PRED In total 2 studies, no downgrades, ⊕⊕⊖⊖.
- Goldstein et al 2007 found significant lower average birth weight of newborns from mothers receiving AZA treating their underlying disease (AIH and others) (MD 257g, p<0.001), whereas here must be taken in into account, that AIH and other diseases were included in this analysis and the rate of smoking was significantly higher in the study group than in the control group. One study, we downgraded due to imprecision and risk of bias, ⊕⊖⊖⊖.
- No significant effects were observed by Alami et al 2017 and Matarazzo et al 2022.

Table 3: Narrative Summary of Findings PICO 5.1 (Birth weight) Critical outcome

Author	Risk of bias	Inconsistency			META/Individual study	Remarks	Imprecision	Effect
		P - Cases	**P -Control**	**Outcome**	**Heterogeneity** (if applicable)			
El Jamaly et al. 2021	Not Serious	Pregnant women with AIH	Pregnant women without AIH	Birth weight – **LBW**	META (one study) I^2 =0.00, p =1.00,	AZA as well as other drugs	Pregnancies in AIH n=17 Total AIH pregnancies n=171;	OR 3.04 (1.85-5.01), p<0.001. ⊕⊕⊖⊖

							Controls n= 18,844	
Sharma et al 2021	Not Serious	Pregnant women with AIH and AZA (and/or other drugs)	Matching pregnant women wo AIH (and wo drugs)	Low birth weight (<2500g)	Individual study	AZA as well as other drugs	AIH: 27/306 (8.9) Control: 42/1524 (2.8)	[4] aORa 3.84 (2.25–6.55) aORb 5.31 (2.82–9.99) ⊕⊕⊖⊖
Alami et al 2017	[3]Serious (0 stars comparability)	Pregnant women with AZA early in pregnancy	Pregnant women with AZA late in pregnancy	Low birth weight	Individual study	AIH present unclear	[1]G2-AZAearly: 5/42 G3-AZAlate: 19/108	G2: 12% vs G3: 17.6%, p=0.394 ⊕⊖⊖⊖
Goldstein et al 2007	[3]Serious (0 stars comparability)	Pregnant women with AZA	Pregnant women with another drug	Average weight (g) of newborn	Individual study	AIH and other diseases	AZA: 2,995g +/- 816 (630–4,320), other drugs: 3,252g +/- 520 (1,082–4,659)	MD 257g (106.3; 408.1)[1], p=0.001 ⊕⊖⊖⊖
Matarazzo et al 2022	Not Serious	Pregnant women with long-term AZA	-	Median birth weight (g)	Individual study	AIH and ASC	[2]3335 g (900-3560)	⊕⊖⊖⊖

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
[1] Wide confidence interval and few patients, we downgraded one level due to serious imprecision.
[2] No comparison group. Very few patients, therefore, we downgraded one level.
[3] Serious risk of bias due to missing adjustment of possible confounders, therefore we downgraded one level.
[4] Adjusted OR for a: maternal age, calendar year of delivery, parity, and county and b: a + level of education, early pregnancy body mass index, Nordic country of birth, smoking in early pregnancy, diabetes, and other autoimmune disease.

Endpoint (Miscarriage):

- ***The endpoint miscarriage/foetal loss was analyzed by El Jamaly et al 2021, Alami et al 2012, Matarazzo et al 2022, and Si et al 2022.***
- Regardless of the differences in the patient (and control) population none of the included studies showed a significant effect of AIH (or medication type) on the rate of miscarriage/foetal loss. In total seven studies, no downgrades, ⊕⊕⊖⊖.
- During the 2024 literature update the retrospective cohort study of Fischer et al. 2023 was identified. The authors compared immunosuppressive combination therapy vs. no immunosuppressive therapy as well as immunosuppressive combination therapy vs. immunosuppressive monotherapy. The authors found no statistically significant effect between the groups regarding the outcome miscarriage. We downgraded for imprecision as few patients were included in this analysis. ⊕⊖⊖⊖.

Table 4: Narrative Summary of Findings PICO 5.1 (Miscarriage) Critical outcome

Author	Risk of bias	Inconsistency	META/Individual study	Remarks	Imprecision	Effect

		P - Cases	P -Control	Outcome	Heterogeneity (if applicable)			
El Jamaly et al. 2021	Not Serious	Pregnant women with AIH	Pregnant women without AIH	Miscarriage	META (one study) I^2= 0.00, p=1	AZA as well as other drugs	One study, cases = 28, controls = 213	OR: 1.24 (0.78–1.98), p=0.36 ⊕⊕⊖⊖
Alami et al 2017	[3]Serious (0 stars comparability)	Pregnant women with AZA	Pregnant women with another drug	Miscarriage (<22 GW)	Individual study	AIH present unclear	[1]AZA+ :5/101 AZA -:4/111	Aza: 4.9% vs non-Aza: 3.6%, p=0.739 ⊕⊖⊖⊖
Matarazzo et al 2022	Not Serious	Pregnant women with long-term AZA	-	Miscarriage (<20 GW)	Individual study	AIH and ASC	[2]AZA: 2/15 (13.3%);	one with AZA during pregnancy, one wo AZA during preg. ⊕⊖⊖⊖
Si et al 2022	Not Serious	AIH patients who received corticoster. Monother. (PRED)	AIH patients who received corticosteroids with azathioprine	Foetal loss	META (four studies) $\chi 2 = 1.42$, p = 0.70, $I^2 = 0\%$	Subgroup	Cases n=21/84 Control n= 16/62	RR = 0.98, 95% CI = [0.53, 1.78], p = 0.94 ⊕⊕⊖⊖
Fischer et al. 2023	Not serious	AIH patients who received immunosuppressive medication (combination therapy)	AIH patient who received who received no immunosuppressive medication	Miscarriage	Individual study	AZA as well as other drugs	[1]combination therapy prednisolone + thiopurine n = 39 (40.2%) budesonide + thiopurine n = 6 (6.2%) prednisolone + budesonide n = 2 (2.1%) tacrolimus n = 1 (1%) no use of immunosuppressive medication (n = 14)	None vs. Combination therapy: OR 0.786 (95% CI 0.28 to 3.35), p = 0.74
Fischer et al. 2023	Not serious	AIH patients who received immunosuppressive	AIH patients who received immunosuppressive	Miscarriage	Individual study	AZA as well as other drugs	[1]combination therapy prednisolone + thiopurine n = 39 (40.2%)	Monotherapy vs. Combination therapy: OR 0.136 (95% CI 1.14* to 1.31), p = 0.14

		medication combination therapy	medication mono therapy				budesonide + thiopurine n = 6 (6.2%) prednisolone + budesonide n = 2 (2.1%) tacrolimus n = 1 (1%) monotherapy prednisone: n = 5 (5.2%) thiopurine: n = 28 (28.9%) budesonide: n = 2 (2.1%)	*1.14 may not be correct, as the p-value would otherwise be significant, and this confidence interval also does not match the OR.

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
[1] Wide confidence interval and few patients, we downgraded one level due to serious imprecision.
[2] No comparison group. Very few patients, therefore, we downgraded one level.
[3] Serious risk of bias due to missing adjustment of possible confounders, therefore we downgraded one level.
[4] Adjusted OR for a: maternal age, calendar year of delivery, parity, and county and b: a + level of education, early pregnancy body mass index, Nordic country of birth, smoking in early pregnancy, diabetes, and other autoimmune disease

Endpoint (Stillbirth):

- ***The endpoint stillbirth was analyzed by El Jamaly et al 2021, Si et al 2022, Goldstein et al 2007, and Sharma et al 2021.***
- As specified in the table 5, El Jamaly et al 2021/Si et al 2022 and Sharma et al 2021 found trends towards higher rates of stillbirth in pregnant women with AIH compared to pregnant women without AIH (OR 2.89/RR 3.37 and aOR 1.88). Medication received varies in between the studies and participants, including predominantly AZA and/or PRED. In total three studies, downgrades due to imprecision (wide confidence intervals), ⊕⊖⊖⊖.
- The sub analysis performed by El Jamaly et al 2019 comparing AIH women receiving immunosuppression to women receiving no immunosuppressive treatment, also found a trend of increased rates of stillbirth OR of 0.61 (0.04-9.87). The same trend was shown by Goldstein et al 2007. However, both analyses revealed wide confidence intervals and showed serious risk of bias due to missing adjustment of confounding factors (smoking, Goldstein et al 2007). Therefore, the results should be considered with care. We downgraded due to imprecision and risk of bias, ⊕⊖⊖⊖.

Table 5: Narrative Summary of Findings PICO 5.1 (Stillbirth) Critical outcome

Author	Risk of bias	Inconsistency			META/Individual study	Remarks	Imprecision	Effect
		P - Cases	**P -Control**	**Outcome**	**Heterogeneity** (if applicable)			

El Jamaly et al. 2021	Not Serious	Pregnant women with AIH	Pregnant women without AIH	Stillbirth	META (two studies) I^2= 0.00, p=0.58	AZA as well as other drugs	[1]cases = 2, controls = 1975	OR: 2.89 (0.82–10.2)[1], p=0.10 ⊕⊖⊖⊖
Si et al 2022	Not Serious	Pregnant women with AIH	Pregnant women without AIH	Stillbirth	META (two studies) n.s.	AZA as well as other drugs	[1]cases = 2/241, controls = 1975/577,303	RR = 3.37, 95% CI = [0.95, 11.93], p = 0.06 ⊕⊖⊖⊖
Sharma et al 2021	Not Serious	Pregnant women with AIH and AZA (and/or other drugs)	Matching pregnant women wo AIH (and wo drugs)	Stillbirth	Individual study	AZA as well as other drugs	AIH: 3/309 (1.0) Control: 8/1532 (0.5)	[4] aORa 1.88 (0.50–7.07) aORb 0.59 (0.02–18.88) ⊕⊕⊖⊖
El Jamaly et al. 2021	Not Serious	Pregnant women with AIH receiving immunosuppression during pregnancy	Pregnant women with AIH that did not receive any immunosuppression	Stillbirth	META (one study) I^2= 0.00, p=0.59	Subgroup	[1]cases = 1, controls = 1	OR: 0.61 (0.04–9.87)[1], p=0.73 ⊕⊖⊖⊖
Goldstein et al 2007	[3]Serious (0 stars comparability)	Pregnant women with AZA	Pregnant women with another drug	Stillbirth	Individual study	AIH and other diseases	AZA: 3/177 (1.7%) other drugs: 1/230 (0.4%)	OR 3.95 (0.40;38.3)[1], p=0.20 ⊕⊖⊖⊖

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] Wide confidence interval and few patients, we downgraded one level due to serious imprecision.

[2] No comparison group. Very few patients, therefore, we downgraded one level.

[3] Serious risk of bias due to missing adjustment of possible confounders, therefore we downgraded one level.

[4] Adjusted OR for a: maternal age, calendar year of delivery, parity, and county and b: a + level of education, early pregnancy body mass index, Nordic country of birth, smoking in early pregnancy, diabetes, and other autoimmune disease.

Endpoint (Congenital malformations):

- ***The endpoint congenital malformation/congenital defects was analyzed by El Jamaly et al 2021, Si et al 2022, Alami et al 2012, Goldstein et al 2007, Matarazzo et al 2022, and Sharma et al 2021.***
- Regardless of the differences in the patient (and control) population none (except one) of the included studies showed a significant effect of AIH (or medication type) on the rate of congenital malformations. In total six studies, no downgrades, ⊕⊕⊖⊖.

Just the study of Alami et al 2017 found a trend towards increased rates of major birth defects in women taking AZA compared to women taking other drugs during pregnancy. The results should be interpreted with care because of wide confidence intervals and serious risk of bias (missing adjustment for confounding factors) and are therefore of minor relevance.

Table 6: Narrative Summary of Findings PICO 5.1 (Congenital malformation) Critical outcome

Author	Risk of bias	Inconsistency			META/Individual study	Remarks	Imprecision	Effect
		P - Cases	**P -Control**	**Outcome**	**Heterogeneity** (if applicable)			
El Jamaly et al. 2021	Not Serious	Pregnant women with AIH	Pregnant women without AIH	Congenital defects	META (two studies) I^2= 0.00, p=0.79	AZA as well as other drugs	cases = 11, controls = 20,294	OR: 1.07 (0.58–2.00), p=0.83 ⊕⊕⊖⊖
Si et al 2022	Not Serious	Pregnant women with AIH	Pregnant women without AIH	Congenital malformations	META (two studies) n.s.	AZA as well as other drugs	cases = 11/241, controls = 20,294/577,303	RR = 1.07, 95% CI = [0.59, 1.94], p = 0.81 ⊕⊕⊖⊖
Sharma et al 2021	Not Serious	Pregnant women with AIH and AZA (and/or other drugs)	Matching pregnant women wo AIH (and wo drugs)	Congenital malformations	Individual study	AZA as well as other drugs	AIH: 21/306 (6.9) Control: 85/1524 (5.6)	[4] aORa 1.26 (0.77–2.06) aORb 1.14 (0.68–1.91) ⊕⊕⊖⊖
El Jamaly et al. 2021	Not Serious	Pregnant women with AIH receiving immunosuppression during pregnancy	Pregnant women with AIH that did not receive any immune-suppression	Congenital births	META (two studies) I^2= 0.00, p=0.48	Subgroup	[1]cases = 6, controls = 5	OR: 0.88 (0.26–3.00)[1], p=0.84 ⊕⊕⊖⊖
Alami et al 2017	[3]Serious (0 stars comparability)	Pregnant women with AZA	Pregnant women with another drug	Rate of major birth defects	Individual study	AIH present unclear	[1]AZA+ :5/96 (5.2%) AZA -:2/110 (1.8%)	OR 2.96 (0.56-15.64), p=0.255 ⊕⊖⊖⊖
Goldstein et al 2007	[3]Serious (0 stars comparability)	Pregnant women with AZA	Pregnant women with another drug	Major malformations	Individual study	AIH and other diseases	AZA: 6/172 (3.5%) other drugs: 6/200 (3.0%)	OR 1.7 (0.37;3.69)[1], p=0.775 ⊕⊖⊖⊖

Matarazzo et al 2022	Not Serious	Pregnant women with long-term AZA	-	Congenital malformations	Individual study	AIH and ASC	[2] 0/13	⊕⊖⊖⊖

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
[1] **Wide confidence interval and few patients, we downgraded one level due to serious imprecision.**
[2] **No comparison group. Very few patients, therefore, we downgraded one level.**
[3] **Serious risk of bias due to missing adjustment of possible confounders, therefore we downgraded one level.**
[4] **Adjusted OR for a:** maternal age, calendar year of delivery, parity, and county and b: a + level of education, early pregnancy body mass index, Nordic country of birth, smoking in early pregnancy, diabetes, and other autoimmune disease.

SUB ANALYSIS

Pregnant women with AIH and Cirrhosis vs Reference women:

- ***The here presented results are a subgroup analysis of the analysis of Sharma et al 2021 presented in the tables above for the respective outcomes. The study authors compared the OR of pregnant patients with cirrhosis (vs the matched reference group) as well as pregnant patients without cirrhosis (vs the matched reference group).***
- After adjustment to 'maternal age, calendar year of delivery, parity, and county' they found comparable and significant increased ORs for the outcomes '**Preterm birth' (3.31 vs. 4.40) and 'Low birth weight' (3.84 vs. 3.84)**. For both outcomes the patient numbers in AIH patients with cirrhosis are very low, therefore we downgraded due to imprecision in the population/comparison "with Cirrhosis".
- Regarding the outcome **'Congenital malformations' (0.71 vs. 1.35)** no clear trend was recognized. Both comparisons included positive and negative values.
- No '**Neonatal death'** was observed in the "with Cirrhosis" group. This might be due to the low number of patients. In the corresponding (and larger) group of patients "without Cirrhosis" three events were observed and therefore an increased rate of **Neonatal death (3.75)** estimated. We downgraded both comparisons due to imprecision (low patient number, and wide confidence interval resp.).
- For **'Stillbirth'** the calculated OR is high **(5.00) in the "with Cirrhosis**" group. However, the confidence interval is very large (0.31-79.94), probably due to the low patient numbers and the results should be interpreted with care. We downgraded due to serious imprecision.
- No significant effects could be observed in the "**without Cirrhosis" group for Stillbirth**, as well as all comparisons for the outcomes '**Gestational DM' and 'Cesarean Section'.**
- During the 2024 literature update the retrospective cohort study of Fischer et al. 2023 was identified. The authors investigate maternal and neonatal outcomes of pregnancy in patients with AIH and assessed whether liver cirrhosis was a risk factor for adverse outcomes. The authors found that cirrhosis to be a risk factor for **'miscarriages'.** No other correlation between the presence of cirrhosis and adverse outcomes for both mother and child were observed. We downgraded for imprecision as few patients were included in this analysis. ⊕⊖⊖⊖.

Table 7: Narrative Summary of Findings PICO 5.1 (With and Without Cirrhosis)

		Risk of bias	Population			Remarks	Imprecision	Effect
	Outcome		**P1**	**P2**	**Reference Group**			

Sharma et al. 2021	**Preterm birth**	Not Serious	Pregnant women with AIH and Cirrhosis and AZA	Pregnant women with AIH and without Cirrhosis	Matched pregnant women without AIH, without Cirrhosis and without AZA (or other drugs)	AZA as well as other drugs in study group	With Cirrhosis (P1) [1]cases = 6/35 (17.1%), controls = 11/179 (6.1%) Without Cirrhosis (P2) cases = 45/271 (16.6%), controls = 59/1345 (4.4%)	With Cirrhosis (P1) [4]aORa: 3.31 (1.08–10.19)[1] ⊕⊖⊖⊖ Without Cirrhosis (P2) [4]aORa: 4.40 (2.88–6.74) ⊕⊕⊖⊖
Sharma et al. 2021	**Low birth weight (<2500g)**	Not Serious	Pregnant women with AIH and Cirrhosis and AZA	Pregnant women with AIH and without Cirrhosis	Matched pregnant women without AIH, without Cirrhosis and without AZA (or other drugs)	AZA as well as other drugs in study group	With Cirrhosis (P1) [1]cases = 5/35 (14.7%), controls = 7/179 (3.9%) Without Cirrhosis (P2) cases = 22/271 (8.1%), controls = 35/1345 (2.6%)	With Cirrhosis (P1) [4]aORa: 3.84 (1.16–12.70)[1] ⊕⊖⊖⊖ Without Cirrhosis (P2) [4]aORa: 3.84 (2.11–6.98) ⊕⊕⊖⊖
Sharma et al. 2021	**Congenital malformations**	Not Serious	Pregnant women with AIH and Cirrhosis and AZA	Pregnant women with AIH and without Cirrhosis	Matched pregnant women without AIH, without Cirrhosis and without AZA (or other drugs)	AZA as well as other drugs in study group	With Cirrhosis (P1) [1]cases = 2/35 (5.7%), controls = 14/179 (7.8%) Without Cirrhosis (P2) cases = 19/271 (7.0%), controls = 71/1345 (5.3%)	With Cirrhosis (P1) [4]aORa: 0.71 (0.15–3.48)[1] ⊕⊖⊖⊖ Without Cirrhosis (P2) [4]aORa: 1.35 (0.80–2.27) ⊕⊕⊖⊖
Sharma et al. 2021	**Neonatal death**	Not Serious	Pregnant women with AIH and Cirrhosis and AZA	Pregnant women with AIH and without Cirrhosis	Matched pregnant women without AIH, without Cirrhosis and without AZA (or other drugs)	AZA as well as other drugs in study group	With Cirrhosis (P1) [1]cases = 0/35 (0%), controls = 0/179 (0%) Without Cirrhosis (P2) cases = 3/271 (1.1%), controls = 4/1345 0(.3%)	With Cirrhosis (P1) [4]aORa: - ⊕⊖⊖⊖ Without Cirrhosis (P2) [4]aORa: 3.75 (0.84–16.76)[1] ⊕⊖⊖⊖
Sharma et al. 2021	**Stillbirth**	Not Serious	Pregnant women with AIH and	Pregnant women with AIH and	Matched pregnant women without AIH, without	AZA as well as other drugs in study group	With Cirrhosis (P1) [1]cases = 1/36 (2.8%), controls = 1/180 (0.6%)	With Cirrhosis (P1) [4]aORa: 5.00 (0.31–79.94)[1]

			Cirrhosis and AZA	without Cirrhosis	Cirrhosis and without AZA (or other drugs)		Without Cirrhosis (P2) cases = 2/271 (0.7%), controls = 7/1352 (0.5%)	⊕⊖⊖⊖ Without Cirrhosis (P2) [4]aORa: 1.43 (0.30–6.88) ⊕⊕⊖⊖
Sharma et al. 2021	**Gestational DM**	Not Serious	Pregnant women with AIH and Cirrhosis and AZA	Pregnant women with AIH and without Cirrhosis	Matched pregnant women without AIH, without Cirrhosis and without AZA (or other drugs)	AZA as well as other drugs in study group	With Cirrhosis (P1) [1]cases = 1/36 (2.8%), controls = 5/180 (2.8%) Without Cirrhosis (P2) cases = 6/271 (2.2%), controls = 14/1352 (1.0%)	With Cirrhosis (P1) [4]aORa: 1.00 (0.11–9.23)[1] ⊕⊖⊖⊖ Without Cirrhosis (P2) [4]aORa: 1.88 (0.70–5.08) ⊕⊕⊖⊖
Sharma et al. 2021	**Cesaren Section**	Not Serious	Pregnant women with AIH and Cirrhosis and AZA	Pregnant women with AIH and without Cirrhosis	Matched pregnant women without AIH, without Cirrhosis and without AZA (or other drugs)	AZA as well as other drugs in study group	With Cirrhosis (P1) [1]cases = 10/36 (27.8%), controls = 28/180 (15.6%) Without Cirrhosis (P2) cases = 55/271 (20.1%), controls = 220/1352 (16.3%)	With Cirrhosis (P1) [4]aORa: 1.98 (0.89–4.37)[1] ⊕⊖⊖⊖ Without Cirrhosis (P2) [4]aORa: 1.29 (0.93–1.80) ⊕⊕⊖⊖
Fischer et al. 2023	**Miscarriage**	Not serious	Pregnant women with AIH and Cirrhosis	Pregnant women with AIH and without Cirrhosis	/	AZA as well as other drugs in study group	[1]Patients with cirrhosis: overall n = 9 Patients without cirrhosis: overall n = 41	Cirrhosis was found to be a risk factor for miscarriages (OR: 3.617, CI: 1.13–11.54). No other correlations between the presence of cirrhosis and adverse outcomes for both mother and child were observed.

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
[1] Wide confidence interval and/or few patients, we downgraded one level due to serious imprecision.
[2] No comparison group. Very few patients, therefore, we downgraded one level.

[3] **Serious risk of bias due to missing adjustment of possible confounders, therefore we downgraded one level.**
[4] **Adjusted OR for a:** maternal age, calendar year of delivery, parity, and county and b: a + level of education, early pregnancy body mass index, Nordic country of birth, smoking in early pregnancy, diabetes, and other autoimmune disease.

U2024_PICO: 5.2 AILE

Population: Pregnant woman with liver cirrhosis OR Pregnant woman without liver cirrhosis
Intervention: Sectio
Comparison: No Sectio
Outcome: Rate of maternal complications OR Rate of newborn complications

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis. There are four studies available for PICO question 5.2. Those are El Jamaly, H. et al., 2022 (systematic review with meta-analysis), El Jamaly, H. et al., 2021 (systematic review with meta-analysis), van der Slink, L. L. et al., 2022 (systematic review with meta-analysis), Gao, X. et al., 2021 (case-control-study). Overall, in the selected literature, there is no specific comparison of the mode of delivery (sectio vs no sectio) with regards to maternal or newborn complications. Therefore, only indirect evidence is available for the PICO question. Consequently, no distinction between “Rate of maternal complications” and “Rate of newborn complications” can be made in the assessment of outcome. The following is a descriptive presentation of the findings on the topic of sectio and vaginal birth in the given literature.
An update of the systematic literature search was carried out in May 2024. Thereby no new literature was found for this PICO question.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):
Endpoint: - (systematic review)

- **El Jamaly, H. et al., 2022** performed a systematic review with meta-analysis and determined the level of evidence associated with maternal and fetal outcomes and other disease associations in female patients with PBC. Due to a lack of data, no evaluation of pregnancy-related outcomes between cirrhotic and non-cirrhotic patients with PBC could be performed. Because the included studies were observational, the certainty of evidence was rated as LOW by default. **El. Jamaly, H. et al. 2021** performed a systematic review with meta-analysis and analyzed the clinical impact of AIH in pregnant females and determined the maternal and fetal outcomes associated with AIH during pregnancy. They included 14 observational studies. Because the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default. Because the included studies were mainly observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default. **Van der Slink, L. L. et al., 2022** provide a systematic literature review on maternal, fetal and obstetric complications among pregnant women with liver cirrhosis. Because the studies included regarding sectio were observational studies, the certainty of evidence was classified as LOW by default.
- As specified in the SoF table 1, **El Jamaly, H. et al., 2022** found pregnant females with PBC to be significantly more likely to have a vaginal delivery (OR = 1.69, 95% CI: 1.33-2.14; *P* < 0.001) compared to the control group, and slightly less likely to undergo a caesarean section delivery (OR = 0.85, 95% CI: 0.68-1.06; *P* = 0.15). **El Jamaly, H. et al., 2021** found no difference (OR: 0.98, 95% CI: 0.82–1.17; p=0.85, n=3, Cases = 237, Controls = 480684) in AIH females or controls giving birth via vaginal delivery (not statistically significant). However, unlike in PBC (compare El Jamaly, H. et al., 2022), AIH females

were slightly more likely to give birth via caesarean section compared to controls (OR:1.12, 95% CI: 0.86–1.45; p=.40, n=4, Cases = 358, Controls = 6172537, not statistically significant). In the meta-analysis by **van der Slink, L. et al., 2022** pregnant women with liver cirrhosis compared with pregnant women without liver cirrhosis showed a significantly higher chance on preterm delivery (OR 6.7, 95% CI 5.1–9.1), caesarean section (OR 2.6, 95% CI 1.7–3.9), pre-eclampsia (OR 3.8, 95% CI 2.2–6.5) and SGA neonates (OR 2.6, 95% CI 1.6–4.2). The most common cause of maternal death to be variceal haemorrhage (n = 13), the majority of which occurred during vaginal delivery (n = 9), and some during pregnancy (n = 2), during caesarean section (n = 1) or in the postpartum period (n = 1), Table 2. No statistical comparison was made.

- **El Jamaly, H. et al., 2022, El Jamaly, H. et al., 2021:** Using the AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews, the overall quality of evidence was “LOW”. **Van der Slink, L. et al., 2022:** Using the AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews, the overall quality of evidence was "CRITICALLY LOW". The available literature (**El Jamaly, H. et al., 2022, El Jamaly, H. et al., 2021)** does not allow for further assessment with respect to PICO question 5.2. A comparison of maternal or fetal complications in relation to mode of delivery was not performed. Therefore, the descriptive body of evidence of the selected studies on sectio is provided.

Table 1: Summary of Findings Table PICO 5.2: Rate of maternal complications OR Rate of newborn complications

Quality assessment#							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Control	Pooled prevalence (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Rate of maternal complications OR Rate of newborn complications												
n/a	n/a[2]	n/a[2]	n/a[2]	n/a[2]	n/a[2]	None	n.a. [2]	n.a. [2]	n/a[2]	n/a[2]	n/a	

References:

El Jamaly, H. et al. Primary biliary cholangitis in pregnancy: A systematic review with meta-analysis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 21. 218-225. 2022
El Jamaly, H. et al. Systematic review with meta-analysis: autoimmune hepatitis in pregnancy. Scand J Gastroenterol. 56. 1194-1204. 2021

Footnotes:

[1] The question of maternal or fetal complications was not answered with regards to the mode of birth, so no studies on this topic were formally available.
[2] An evaluation regarding risk of bias, incosistency, indirectness and imprecision is not possible due to a missing comparison and non-answering of the PICO question.

Abbreviations:

n/a not applicable

Table 2: Summary of Findings Table PICO 5.2: Rate of maternal complications (variceal haemorrhage)

Quality assessment#	No. of patients	Effect	Quality	

No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Control	Pooled prevalence (95% CI)	Absolute (95% CI)		Importance
Rate of maternal complications (variceal haemorrhage)												
10	6 retrospective cohort studies 4 prospective cohort studies	Not serious	n/a[1]	Serious[2]	Serious[3]	none	Variceal haemorrhage occurred 113 times in 2858 pregnancies (4.0%)	n/a		Death due to variceal haemorrhage (n=13): - vaginal delivery: 9 - section: 1	VERY LOW ⨁⊖⊖⊖	

References:

van der Slink, L. L. et al. Pregnancy in women with liver cirrhosis is associated with increased risk for complications: A systematic review and meta-analysis of the literature. Bjog 2022

Footnotes:

[1] The authors of the meta-analysis did not provide specific comparison of the data reported (descriptive). Therefore, no further assessment could be made in this regard.

[2] There are no statistical head-to-head comparisons between section and vaginal delivery. We downgraded due to Indirectness.

[3] Due to the invasive nature of the control (sectio) and the comparatively small event rate, we downgrade due to imprecision.

Abbreviations:

n/a not applicable

Endpoint: - (individual studies)

- In addition, the literature search and screening reveled one study analyzing the outcome “Rate of maternal complications OR Rate of newborn complications”. **Gao, X. et al., 2021** (case-control study) describe the characteristics and outcomes in pregnant women with liver cirrhosis, and identify the predictors of adverse events of mother and fetus in their retrospective study.
- In conclusion, liver cirrhosis appears to be associated with a higher incidence of cesarean section (73.6%vs.49.5%, $P < 0.05$), postpartum hemorrhage (13.8% vs 2.1%, $p < 0.05$) and blood transfusion (28.9% vs 2.1%, $p < 0.05$) compared to patients without cirrhosis (Gao, X. et al., 2021). No direct comparison of the outcome of patients with and without caesarean section was conducted.
- We downgraded due to indirectness, as no comparison in outcome between sectio and non sectio was performed, as required in the PICO question. No downgrades were performed due to imprecision. An assessment of inconsistency was not possible given one study and the lack of a direct answer to the PICO question.

- Consequently, we rated the quality of the observational studies of Gao, X. et al., 2021 as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence (systematic review + single studies) for the endpoint 'Rate of maternal complications OR Rate of newborn complications' was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO (5.2)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Gao, X. et al., 2021	Not Serious	Pregnant women with or without liver cirrhosis	Caesarean sectio	n/a	n/a	Serious[1]	Patients without liver cirrhosis: 194 Patients with liver cirrhosis: 97	Cesarean section in women with liver cirrhosis vs. no liver cirrhosis: 73.6% vs. 49.5%, P < 0.05
Overall GRADE appraisal								**Publication Bias****
	Not Serious	n/a				Serious	Not serious	Undetected
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

Footnotes:
*** Since the included study is observational, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
**** No investigation of publication bias was performed, since less than ten studies were included.**
[1] No comparison was made of complication rates with regard to the mode of birth. Therefore, we downgrade by one point.
Abbreviations:
n/a not applicable

U2024_PICO: 5.3 AILE

Population: Pregnant woman with PBC OR PSC
Intervention: UDCA
Comparison: No UDCA
Outcome: Rate of prematurity OR ICP (intrahepatic cholestasis of pregnancy) OR birth weight OR miscarriage OR teratogenicity

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis. There are six studies available for PICO question 5.3. Those are Cauldwell, M. et al., 2020 (cohort study), Efe, C. et al., 2014 (case series and literature review), El Jamaly, H. et al., 2021 (meta analysis), El Jamaly, H. et al., 2022 (meta analysis), Trivedi, P. J. et al., 2014 (case series) and Wronka, K. M. et al., 2022 (case series). The study by El Jamaly, H. et al, 2021 was excluded because it deviated too much from the PICO question. The population studied consisted of patients with AIH and no treatment with UDCA was administered. In addition, the study by Efe, C. et al., 2014 was excluded due to methodological deficiencies and the small cohort size. In addition, we nominated one additional study. This is the systematic review and meta-analysis of Bacq, Y. et al., 2012. Here, a dedicated meta-analysis of the therapy with UDCA in pregnant patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy was performed. Despite the indirectness due to a study population deviating from the PICO question, we decided to have the study included. The study details are shown in the corresponding evidence table.
An update of the systematic literature search was carried out in May 2024. Thereby no new literature was found for this PICO question.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Rate of prematurity (systematic review)

- **El Jamaly, H. et al., 2022** performed a systematic review to determine the level of evidence associated with maternal and fetal outcomes and other disease associations in female patients with PBC and reported the rate of prematurity. Because the included studies were observational and retrospective, the certainty of evidence was graded as LOW by default. **Bacq, Y. et al., 2012** performed a systematic review and meta-analysis to evaluate the effects of ursodeoxycholic acid (UDCA) on pruritus, liver test results, and outcomes of babies born to women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP). Because the included studies were all RCTs, the certainty of evidence was graded as HIGH by default.
- As specified in the SoF table 1, El Jamaly, H. et al., 2022 found PBC patients to have almost 50 % increased odds of premature birth compared to the control population without reaching statistical significance (OR = 1.48, 95% CI: 0.84-2.60; P = 0.18; two studies). No UDCA-related comparison was made. In the meta-analysis of Bacq, Y. et al., 2012, the use of UDCA was associated with a decrease of total prematurity. The rate of total prematurity was 15.9% (33/207), 33.6% (83/247), and 40.0% (28/70) for UDCA, all control, and placebo groups, respectively.

- **El Jamaly, H. et al., 2022:** Using the AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews, the overall quality of evidence was "LOW", furthermore the authors of the study detected **serious inconsistency. Finally, there was no comparison of UDCA therapy as specified in the PICO question. Therefore we downgraded one level each.** The authors reported a low risk of publication bias. **Bacq, Y. et al., 2012:** Using the AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews, the overall quality of evidence was "LOW". Therefore we downgraded one level. **The meta-analysis examines the impact of UDCA in pregnant women with ICP and not with PSC or PBC as required by the PICO question. Therefore we downgraded one level. The included studies showed moderate inconsistency with partly wider confidence intervals, but overall a clear tendency in favour of UDCA. Therefore, we decided against a downgrade due to inconsistency.** The authors of the systematic review did not perform an analysis for publication bias, anyhow we decided not to downgrade for publication bias. Formally, a slight imprecision can be confirmed due to the relatively wide confidence intervals. Due to the assumed risk profile of UDCA and the otherwise clear tendency, we decided against a downgrade due to imprecision.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'Rate of prematurity' of El Jamaly, H. et al., 2022 (Systematic Review and meta analysis) was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖). Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'Rate of prematurity' of Bacy, Y et al., 2012 (Systematic Review and meta analysis) was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 1.1: Summary of Findings Table PICO 5.3, Rate of prematurity (systematic review)

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Publication bias**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Rate of prematurity												
2	1 case control, 1 cross sectional	Not serious	Serious [1]	Serious[2]	Not serious	Undetected [4]	305 [PBC] & 501 [Control]		Rate of prematurity OR: 1.48 (95% CI: 0.84-2.60; *P* = 0.18)	n/a	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	

References:

El Jamaly, H. et al. Primary biliary cholangitis in pregnancy: A systematic review with meta-analysis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 21. 218-225. 2022

Footnotes:

[1] Serious inconsistency detected by the authors of the study. Therefore we downgraded one level.

2 There was no comparison of UDCA therapy as specified in the PICO question. Therefore we downgraded one level.

Abbreviations:

n/a not applicable

Table 1.2: Summary of Findings Table PICO 5.3, Rate of prematurity (systematic review)

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Publication bias**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Rate of prematurity												
9	RCT	n/a[1]	Not Serious [2]	Serious[3]	Not serious[4]	Undetected [5]	207	317	OR, 0.44; 95% CI, 0.24 – 0.79; *P* < .01)		LOW ⊕⊕⊖⊖	

References:

Bacq, Y. et al., Efficacy of Ursodeoxycholic Acid in Treating Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis, 2012

Footnotes:
[1] No Risk of bias analysis performed by the authors.
[2] Moderate inconsistency with partly wider confidence intervals, but overall a clear tendency in favour of UDCA. Therefore, we decided against a downgrade due to inconsistency. [3] The meta-analysis examines the impact of UDCA in pregnant women with ICP and not with PSC or PBC as required by the PICO question. Therefore we downgraded one level due to Indirectness.
[4] Formally, a slight imprecision can be confirmed due to the relatively wide confidence intervals. Due to the assumed risk profile of UDCA and the otherwise clear tendency, we decided against a downgrade due to imprecision.
[5] The authors of the systematic review did not perform an analysis for publication bias, anyhow we decided not to downgrade for publication bias.
Abbreviations:
n/a not applicable

Endpoint: Rate of prematurity (individual studies)

- The literature search and screening revealed three studies analyzing the outcome 'Rate of prematurity'. Trivedi, P. J. et al., 2014 (case series) conducted a retrospective analysis of women with PBC during pregnancy, highlighting the frequent symptom burden for patients, biochemical flares post partum and reported preterm delivery (before 37 weeks). Wronka, K. M. et al., 2022 (case series) conducted a retrospective analysis of women with PSC during pregnancy and reported the rate of prematurity (<37 completed gestational weeks). Cauldwell, M. et al., 2020 (retrospective cohort study) performed a study to determine maternal, obstetric and neonatal outcomes in a cohort of women with primary biliary cholangitis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC) and reported the overall rate of preterm birth (defined as birth at 24–36 completed weeks of gestation). Because the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 2 in a narrative approach.
- In conclusion, the case series of Trivedi, P. J. et al., 2014 showed preterm delivery in 2 of 32 women with PBC (6%), 1 pregnancy each (no comparison with regards to UDCA). In the study of Wronka, K. M. et al., 2022, 9/82 (14.1%) pregnancies in women with PSC (pregnancy before PSC diagnosis) ended preterm. In comparison 7/42 (16.7%) pregnancies had a preterm delivery in women with pregnancy after diagnosis of PSC (no comparison with regards to UDCA). In the analysis of Cauldwell, M. et al., 2020 the overall rate of preterm birth was 30% (17/57), with 14% (8/57) delivered before 34 weeks of gestation in PSC/PBC patients (no comparison with regards to UDCA).
- We downgraded one level due to **indirectness, because there was no comparison of UDCA therapy as specified in the PICO question.** As the small number of the included children and adolescents is due to nature of the rare disease, we decided not to downgrade for imprecision. No downgrades were performed due to risk of bias or other considerations.
- Consequently, we rated the quality of the observational studies of Trivedi, P. J. et al., 2014, Wronka, K. M. et al., 2022 and Cauldwell, M. et al., 2020 as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence (systematic review + single studies) for the endpoint 'Rate of prematurity' was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 5.3, Rate of prematurity (individual studies)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Trivedi, P. J. et al., 2014	Not serious (1 question was answered with 'no')	Women with PBC during pregnancy (Toronto, Canada)	n/a	n/a	Rate of prematurity	Serious[1]	Preterm delivery: 2 out of 13 patients[2]	n/a
Wronka, K. M. et al., 2022	Not serious (1 question was answered with 'no')	Women with PSC during pregnancy (Poland)	n/a	n/a	Rate of prematurity	Serious[1]	42 pregnancies (25 women) after PSC diagnosis. 82 prenancies (45 women) before PSC diagnosis[2]	n/a
Cauldwell, M. et al., 2020	Serious Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 7 /9 stars.	Women with a diagnosis of PBC and PSC and a pregnancy of ≥20 completed weeks of gestation., UK	n/a	n/a	Rate of prematurity	Serious[1]	Preterm birth PSC: 8/34 (24%) PBC: 9/27 (33%)[2]	n/a
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Response rate	Not serious	Not serious				Serious[1]	Not serious[2]	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] **There was no comparison of UDCA therapy as specified in the PICO question. Therefore we downgraded one level.**

[2] **As the small number of the included patients is due to nature of the rare disease, we decided not to downgrade for imprecision.**

Abbreviations:

n/a not applicable

Endpoint: ICP (intrahepatic cholestasis of pregnancy) (systematic review)

- El Jamaly, H. et al., 2022 performed a systematic review to determine the level of evidence associated with maternal and fetal outcomes and other disease associations in female patients with PBC and reported pruritus during preganancy and worsening cholestasis in pregnancy, defined as new or worsening

pruritus reported by the patient during pregnancy or an increase in serum bile acid or ALP concentration. Because the included studies were observational and retrospective, the certainty of evidence was graded as LOW by default. **Bacq, Y. et al., 2012** performed a systematic review and meta analysis to evaluate the effects of ursodeoxycholic acid (UDCA) on pruritus, liver test results, and outcomes of babies born to women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP). Because the included studies were all RCTs, the certainty of evidence was graded as HIGH by default.

- As specified in the SoF table 3, El Jamaly, H. et al., 2022 found women with PBC to have increased odds of pruritus or jaundice during pregnancy (OR = 3.37, 95% CI: 0.89-12.82; *P* = 0.075; three studies) compared to the control group. The prevalence of pruritus during pregnancy and a worsening of cholestasis in pregnancy in PBC patients were 35% and 39%, respectively. In the meta-analysis of Bacq, Y. et al., 2012, UDCA significantly improved pruritus when compared both with all controls (OR, 0.27; 95% CI, 0.13– 0.55; *P* < .0001) and placebo (OR, 0.21; 95% CI, 0.07– 0.62; *P* < .01). Weight-adjusted pooled analysis showed that a decrease of serum total bile acids was more frequent in the UDCA groups than in both all control (OR, 0.37; 95% CI, 0.19 – 0.75; *P* <.001) and placebo (OR, 0.30; 95% CI, 0.12– 0.73; *P* < .01) groups.
- El Jamaly, H. et al., 2022: Using the AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews, the overall quality of evidence was "LOW", furthermore the authors of the study detected substantial evidence of heterogeneity (I^2 = 77.01%). T**here was no comparison of UDCA therapy as specified in the PICO question. Due to the aspects mentioned, we downgraded one level each.** The authors reported a low risk of publication bias. **Bacq, Y. et al., 2012:** Using the AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews, the overall quality of evidence was "LOW". Therefore we downgra ded one level. **The meta-analysis examines the impact of UDCA in pregnant women with ICP and not with PSC or PBC as required by the PICO question. Therefore we downgraded one level.** The authors of the systematic review did not perform an analysis for publication bias, anyhow we decided not to downgrade for publication bias. No downgrades were performed due to Risk of bias, Inconsistency and Imprecision.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘ intrahepatic cholestasis of pregnancy’ of El Jamaly, H. et al., 2022 (Systematic Review and meta analysis) was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖). Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘Rate of prematurity’ of Bacy, Y et al., 2012 (Systematic Review and meta analysis) was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 3: Summary of Findings Table PICO 5.3, intrahepatic cholestasis of pregnancy (systematic review)

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Intervention	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Intrahepatic cholestasis of pregnancy												

3	Observational	Serious[1]	Serious [2]	Serious[3]	Not serious	Undetected	Pruritis during pregnancy: • Cases = 72 • Total size 390 Worsening cholestasis in pregnancy • Cases: 18 • Total size: 52	OR of pruritus or jaundice = 3.37, (95% CI: 0.89-12.82; *P* = 0.075)	s. "No. of patients"	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	

References:

El Jamaly, H. et al. Primary biliary cholangitis in pregnancy: A systematic review with meta-analysis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 21. 218-225. 2022

Footnotes:

[1] The risk of bias of the three included studies was classified by the authors as "Serious", "Moderate" and "Low". In the case of an overall RoB that could not be reliably rated as low, however, we decided to downgrade one level.

[2] Serious inconsistency detected by the authors of the study. Therefore we downgraded one level.

[3] There was no comparison of UDCA therapy as specified in the PICO question. Therefore we downgraded one level.

Abbreviations:

n/a not applicable

Table 1.2: Summary of Findings Table PICO 5.3, Rate of prematurity (systematic review)

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Publication bias**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Rate of prematurity												
9	RCT	n/a[1]	Not Serious	Serious[2]	Not serious	Undetected [3]	Pruritus: 173 Serum total bile acids: 173	Pruritus: 283 Serum total bile acids: 317	<u>Pruritus resolution</u>: UDCA vs. all controls (OR, 0.27; 95% CI, 0.13– 0.55; *P* < .0001) and UDCA vs. placebo (OR, 0.21; 95% CI, 0.07– 0.62; *P* < .01) <u>Serum totale bile acids decrease:</u> UDCA vs. all control		LOW ⊕⊕⊖⊖	

									(OR, 0.37; 95% CI, 0.19 – 0.75; *P* <.001) and UDCA vs. placebo (OR, 0.30; 95% CI, 0.12– 0.73; *P* < .01)		

References:

Bacq, Y. et al., Efficacy of Ursodeoxycholic Acid in Treating Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis, 2012

Footnotes:

[1] No Risk of bias analysis performed by the authors.

[2] **The meta-analysis examines the impact of UDCA in pregnant women with ICP and not with PSC or PBC as required by the PICO question. Therefore we downgraded one level due to Indirectness.**

[3] The authors of the systematic review did not perform an analysis for publication bias, anyhow we decided not to downgrade for publication bias.

Abbreviations:

n/a not applicable

Endpoint: ICP (intrahepatic cholestasis of pregnancy) (individual studies)

- The literature search and screening revealed three studies analyzing the outcome '**Intrahepatic cholestasis of pregnancy**'. **Trivedi, P. J. et al., 2014** (case series) conducted a retrospective analysis of women with PBC during pregnancy, highlighting the frequent symptom burden for patients, biochemical flares post partum and reported pruritus. **Wronka, K. M. et al., 2022** (retrospective case series) conducted an analysis of women with PSC during pregnancy and reported the presence of pruritus in pregnancy. **Cauldwell, M. et al., 2020** (retrospective cohort study) performed a study to determine maternal, obstetric and neonatal outcomes in a cohort of women with primary biliary cholangitis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC) and reported worsening of cholestasis (defined as new or worsening pruritus reported by the woman or an increase in serum bile acid concentration). Because the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 4 in a narrative approach.
- In conclusion, in the case series of **Trivedi, P. J. et al., 2014**, 8 of 15 women (53%) with PBC diagnosed pre-pregnancy, developed pruritus for the first time during pregnancy whereas an additional 4 of 15 (27%) developed worsening of preexisting pruritus in the gestational period. In the group of patients where PBC was diagnosed during pregnancy, 9 of 17 patients (53%) developed de novo pruritus during pregnancy as the primary clinical symptom, including 7 women who were symptom free in their first pregnancy; 3 of these patients maintained normal liver biochemistry throughout the gestational period (no UDCA comparison). Pruritus was described in the study of **Wronka, K. M. et al., 2022** in 15/44 pregnancies in women with pregnancy after diagnosis of PSC and in 13/82 pregnancies in women with pregnancy before PSC diagnosis (no UDCA comparison). **Cauldwell, M. et al., 2020** reported eleven (18%) women with increased serum bile acid concentrations, consistent with worsening cholestasis or the new onset of cholestasis (7 [21%] PSC and 4 [15%] PBC). Nine of 11 (82%) women with cholestasis took UDCA. During pregnancy, 14 women had a serum bile acid concentration recorded of 40 µmol/l or more and five women had levels greater than 100 µmol/l. No Comparison with regards to UDCA.

- We downgraded one level due to **indirectness, because there was no comparison of UDCA therapy as specified in the PICO question.** As the small number of the included children and adolescents is due to nature of the rare disease, we decided not to downgrade for imprecision. No downgrades were performed due to risk of bias or other considerations.
- Consequently, we rated the quality of the observational studies of Trivedi, P. J. et al., 2014, Wronka, K. M. et al., 2022 and Cauldwell, M. et al., 2020 as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence (systematic review + single studies) for the endpoint 'ICP (intrahepatic cholestasis of pregnancy)' was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 4: Narrative Summary of Findings PICO 5.3, ICP (intrahepatic cholestasis of pregnancy) (individual studies)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Trivedi, P. J. et al., 2014	Not serious (1 question was answered with 'no')	Women with PBC during pregnancy (Toronto, Canada)	n/a	n/a	Pruritus	Serious[1]	First time pruritus during pregnancy: 8 of 15 women (53%) with known PBC[2] and 9 of 17 patients (53%) with pregnancy-associated PBC	n/a
Wronka, K. M. et al., 2022	Not serious (1 question was answered with 'no')	Women with PSC during pregnancy (Poland)	n/a	n/a	Pruritus	Serious[1]	42 pregnancies (25 women) after PSC diagnosis. 82 pregnancies (45 women) before PSC diagnosis[2]	n/a
Cauldwell, M. et al., 2020	Serious Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 7 /9 stars.	Women with a diagnosis of PBC and PSC and a pregnancy of ≥20 completed weeks of gestation., UK	n/a	n/a	Cholestasis	Serious[1]	Preterm birth PSC: 8/34 (24%) PBC: 9/27 (33%)[2]	n/a
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Response rate	Not serious	Not serious				Serious[1]	Not serious[2]	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

Footnotes:
***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
[1] **There was no comparison of UDCA therapy as specified in the PICO question and no biochemical results with regards to cholesta sis. Therefore we downgraded one level.**
[2] **As the small number of the included patients is due to nature of the rare disease, we decided not to downgrade for imprecision.**
Abbreviations:
n/a not applicable

Endpoint: birth weight (individual studies)

- The literature search and screening revealed 2 studies analyzing the outcome 'birth weight'**. Wronka, K. M. et al., 2022** (retrospective case series) conducted an analysis of women with PSC during pregnancy and reported the birth weight. **Cauldwell, M. et al., 2020** (retrospective cohort study) performed a study to determine maternal, obstetric and neonatal outcomes in a cohort of women with primary biliary cholangitis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC) and reported the median birth weight. Because the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 5 in a narrative approach.
- In conclusion, the median body weight at birth was 3375 g (range, 1750–4570 g) in the analysed group of pregnant females with PSC (pregnancy before PSC diagnosis) and 3375 g (range, 1410 – 4520) in the group of females with PSC being diagnosed before pregnancy (**Wronka, K. M. et al., 2022).** No comparison with UDCA was conducted. With regards to birth weight, **Cauldwell, M. et al. 2020** reported a median birth weight in the PSC group (n = 32) of 2942 g (IQR 634 g, min. 845 g, max. 3740 g), and in the PBC group (n = 25) the median birth weight of 2810 g (IQR 893 g, min. 1050 g, max. 3350 g). No comparison between UDCA treated and untreated patients.
- We downgraded one level due to **indirectness, because there was no comparison of UDCA therapy as specified in the PICO question.** As the small number of the included children and adolescents is due to nature of the rare disease, we decided not to downgrade for imprecision. No downgrades were performed due to risk of bias or other considerations.
- Consequently, we rated the quality of the observational studies of Wronka, K. M. et al., 2022 and Cauldwell, M. et al., 2020 as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence (systematic review + single studies) for the endpoint 'birth weight' was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 5: Narrative Summary of Findings PICO 5.3, birth weight (individual studies)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			

Wronka, K. M. et al., 2022	Not serious (1 question was answered with 'no')	Women with PSC during pregnancy (Poland)	n/a	n/a	Birth weight	Serious[1]	42 pregnancies (25 women) after PSC diagnosis. 82 pregnancies (45 women) before PSC diagnosis[2]	n/a
Cauldwell, M. et al., 2020	Serious Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 7 /9 stars.	Women with a diagnosis of PBC and PSC and a pregnancy of ≥20 completed weeks of gestation., UK	n/a	n/a	Birth weight	Serious[1]	PSC group (n = 32) PBC group (n = 25)	n/a
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Response rate	Not serious	Not serious				Serious[1]	Not serious[2]	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] **There was no comparison of UDCA therapy as specified in the PICO question and no biochemical results with regards to cholesta sis. Therefore we downgraded one level.**

[2] **As the small number of the included patients is due to nature of the rare disease, we decided not to downgrade for imprecision.**

Abbreviations:

n/a not applicable

Endpoint: miscarriage (systematic review)

- El Jamaly, H. et al., 2022 performed a systematic review to determine the level of evidence associated with maternal and fetal outcomes and other disease associations in female patients with PBC and reported miscarriage. Because the included studies were observational and retrospective, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
- As specified in the SoF table 6 El Jamaly, H. et al., 2022 found pregnant females with PBC to be significantly more likely to have a miscarriage (OR = 1.27, 95% CI: 1.02-1.58; P = 0.03; four studies). No comparison with regards to UDCA.
- El Jamaly, H. et al., 2022: Using the AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews, the overall quality of evidence was "LOW" furthermore the included studies had w**ide confidence intervals with inclusion of contrary results. Last but not least, there was no comparison of UDCA therapy as specified in the PICO question. Due to the aspects mentioned we downgraded one level.** The authors reported a low risk of publication bias.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'miscarriage' of El Jamaly, H. et al., 2022 (Systematic Review and meta analysis) was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 6: Summary of Findings Table PICO 5.3, miscarriage (systematic review)

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Publication bias**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
miscarriage												
4	2 case control and 2 cross sectional	Serious[1]	Not serious	Serious[2]	Serious[3]	Undetected	205/596 [PBC], 319/1058 [Control]		OR of miscarriage = 1.27, 95% CI: 1.02-1.58; *P* = 0.03; four studies)	n/a	VERY LOW ⨁⊖⊖⊖	

References:

El Jamaly, H. et al. Primary biliary cholangitis in pregnancy: A systematic review with meta-analysis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 21. 218-225. 2022

Footnotes:

[1] **Serious inconsistency detected by the authors of the study. Therefore we downgraded one level.**

[2] **There was no comparison of UDCA therapy as specified in the PICO question. Therefore we downgraded one level.**

[3] **Wide confidence intervals, therefore we downgraded one level.**

Abbreviations:

n/a not applicable

Endpoint: miscarriage (individual studies)

- The literature search and screening revealed three studies analyzing the outcome '**miscarriage**'. **Trivedi, P. J. et al., 2014** (case series) conducted a retrospective analysis of women with PBC during pregnancy, highlighting the frequent symptom burden for patients, biochemical flares post partum and reported miscarriage/fetal losses with regards of UDCA therapy. **Wronka, K. M. et al., 2022** (case series) conducted a retrospective analysis of women with PSC during pregnancy. **Cauldwell, M. et al., 2020 (retrospective cohort study)** performed a study to determine maternal, obstetric and neonatal

outcomes in a cohort of women with primary biliary cholangitis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC) and reported sillbirth. Because the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default.

- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 7 in a narrative approach.
- In summary, Trivedi, P. J. et al. (2014) showed no harmful effect of UDCA in relation to fetal losses. 2/7 (29%) of women on UDCA treatment experienced fetal loss compared with 18/43 (42%) without UDCA (p = 0.69). Preconceptional UDCA status also had no effect on fetal losses with 5/12 (27%) in the UDCA group and 12/21 (57%) in the non-UDCA group (p=0.48). In the study by Wronka K. M. et al. 2022 miscarriage was reported in 14.3% (6/42) of pregnancies among patients in whom PSC was diagnosed after they became pregnant and in 20.7% (17/82) among those who became pregnant before a diagnosis of PSC was established (no comparison with regards to UDCA.). **Cauldwell, M. et al., 2020** reported one intrapartum stillbirth to a mother with PBC (no cholestasis, bile acid concentration of 7 µmol/l, performed at 26 weeks of gestation).
- We downgraded one level due to **indirectness, because there was no comparison of UDCA therapy in 2 out of 3 studies as specified in the PICO question.** As the small number of the included children and adolescents is due to nature of the rare disease, we decided not to downgrade for imprecision. No downgrades were performed due to risk of bias or other considerations.
- Consequently, we rated the quality of the observational studies of Trivedi, P. J. et al., 2014, Wronka, K. M. et al., 2022 and Cauldwell, M. et al., 2020 as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence (systematic review + single studies) for the endpoint 'miscarriage' was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 7: Narrative Summary of Findings PICO 5.3, miscarriage (individual studies)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Trivedi, P. J. , 2014	Not serious (1 question was answered with 'no')	Women with PBC during pregnancy (Toronto, Canada)	UDCA	No UDCA	Fetal losses	Not Serious	<u>Fetal losses</u> Pre-conceptional UDCA, yes: 5/12 (27%) Pre-conceptional UDCA, no: 12/21 (57%) UDCA during pregnancy, yes: 2/7 (29%) UDCA during pregnancy, no: 18/43 (42%)[2]	n/a
Wronka , K. M.	Not serious (1 question was	Women with PSC during pregnancy (Poland)	n/a	n/a	miscarriage	Serious[1]	42 pregnancies (25 women) after PSC diagnosis.	n/a

et al., 2022	answered with 'no')						82 pregnancies (45 women) before PSC diagnosis[2]	
Cauldwell, M. et al., 2020	Serious Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 7 /9 stars.	Women with a diagnosis of PBC and PSC and a pregnancy of ≥20 completed weeks of gestation., UK	n/a	n/a	stillbirth	Serious[1]	0 stillbirths in PSC group (n = 34) 1 stillbirth in PBC group (n = 27) [2]	n/a
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Response rate	Not serious	Not serious				Serious[1]	Not serious[2]	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] **There was no comparison of UDCA therapy as specified in the PICO question and no biochemical results with regards to cholesta sis. Therefore we downgraded one level.**

[2] **As the small number of the included patients is due to nature of the rare disease, we decided not to downgrade for imprecision.**

Abbreviations:

n/a not applicable

Endpoint: teratogenicity (systematic review)

- El Jamaly, H. et al., 2022 performed a systematic review to determine the level of evidence associated with maternal and fetal outcomes and other disease associations in female patients with PBC and reported the odds for congenital defects. Because the included study was observational and retrospective, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
- As specified in the SoF table 8, El Jamaly, H. et al., 2022 found women with PBC to have lower odds for congenital defects of the children (OR = 0.75, 95% CI: 0.21-2.72; *P* = 0.66; one study) compared to the control group. There was no comparison between women with or without UDCA treatment.
- El Jamaly, H. et al., 2022: Using the AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews, the overall quality of evidence was "LOW", furthermore t**here was no comparison of UDCA therapy as specified in the PICO question. Due to the aspects mentioned, we downgraded one level.** The authors reported a low risk of publication bias.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'teratogenicity' of El Jamaly, H. et al., 2022 (Systematic Review and meta analysis) was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 8: Summary of Findings Table PICO 5.3, teratogenicity (systematic review)

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Publication bias**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
teratogenicity												
1	Observational	Not serious	n/a[1]	Serious[2]	n/a[1]	Undetected	126 PBC cases		OR of congenital defects= 0.75, 95% CI: 0.21-2.72; *P* = 0.66; one study	s. "No. of patients"	VERY LOW ⨁⊖⊖⊖	

References:

El Jamaly, H. et al. Primary biliary cholangitis in pregnancy: A systematic review with meta-analysis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 21. 218-225. 2022

Footnotes:

[1] Only one study was considered by the authors. Therefore, inconsistency and imprecision cannot be assessed.

[2] There was no comparison of UDCA therapy as specified in the PICO question. Therefore we downgraded one level.

Abbreviations:

n/a not applicable

Endpoint: teratogenicity (individual studies)

- The literature search and screening revealed one study analyzing the outcome '**teratogenicity**'**. Wronka, K. M. et al., 2022** (case series) conducted a retrospective analysis of women with PSC during pregnancy and compared with regards to UDCA. Because the included study was observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 9 in a narrative approach.

- In conclusion, **Wronka K. M. et al. 2022** found no difference in the overall morbidity in children between patients with and without UDCA medication. The following variations in children of mothers with pregnancy after PSC diagnosis and UDCA therapy (n=29) were found: 2 x heart defects, 2 x asthma, 1 x skin disorder, 1 x attention-deficit hyperactivity disorder, 2 x bilateral hearing losses and 1 x down syndrome with heart defect. The following variations were found in children of mothers with pregnancy before PSC diagnosis and UDCA therapy (n=7): 1 x cleft palate. On the other hand in the group of patients without UDCA medication and known PSC before pregnancy the following variations were found in children (n=13): 2 children with allergy and 1 children with attention-deficit hyperactivity disorder. At the end of pregnancies before PSC diagnosis and without UDCA medication, the following variations were found: 1 x syringomyelia, 1 x optic atrophy, 1 x neurologic disease, 1 x scoliosis, 1x heart defect, 1 x kidney defect, 2 x diabetes mellitus type I, 1 x allergy, 1 x psoriasis.
- **Due to the importance of this endpoint and the small number of cases, we decided to downgrade because of imprecision.** No downgrades were performed due to risk of bias, Indirectness or other considerations.
- Consequently, we rated the quality of the observational studies of Wronka, K. M. et al., 2022 as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence (systematic review + single studies) for the endpoint 'teratogenicity was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 9: Narrative Summary of Findings PICO 5.3, teratogenicity (individual studies)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Wronka, K. M. et al., 2022	Not serious (1 question was answered with 'no')	Women with PSC during pregnancy (Poland)	UDCA	No UDCA	teratogenicity	Not serious	After PSC diagnosis • With UDCA: 29 • Without UDCA: 13 Before PSC diagnosis • With UDCA: 7 • Without UDCA: 75	n/a
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**

Response rate	Not serious	Not serious	Not serious	Serious[1]	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*			

Footnotes:
***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
[1] **Due to the importance of this endpoint and the small number of cases, we decided to downgrade because of Imprecision.**
Abbreviations:
n/a not applicable

U2024_PICO: 6.1 AILE

Population: PBC patient after liver transplantation
Intervention: UDCA
Comparison: No UDCA
Outcome: Recurrence of PBC

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
There are four studies available for PICO question 6.1. Those are Chen, C. et al., 2020, Pedersen, M. R. et al., 2021 and Li, X et al., 2021 (systematic reviews), and the retrospective, multicenter study Corpechot, C. et al 2020. The systematic reviews of Chen, C. et al., 2020, Pedersen, M. R. et al., 2021 and Li, X et al., 2021 showed all significant overlap regarding the included studies in respect to the intervention preventive UDCA treatment after LT and outcome recurrence of PBC, hence the SRs of Chen, C. et al., 2020, Pedersen, M. R. et al., 2021 were excluded from the narrative analysis (but the study details are shown in the evidence tables). We favoured Li, X. et al., 2021 because it is more up to date and included the data's from Corpechot, C. et al 2020.
It has to be mentioned that Corpechot, C. et al., 2019 is a congress abstract based on the main results of Corpechot, C. et al., 2020, whereas the latter included some additional analysis which were also reported in Li, X. et al 2021.
The study details are shown in the corresponding evidence table.
An update of the systematic literature search was carried out in May 2024. Thereby no new literature was found for this PICO question.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):
Endpoint: Recurrence of PBC (systematic review)

- **LI, X. et al., 2021** performed a systematic review to assess and define the risk factors for rPBCs, including the impact of UDCA-treatment on PBC recurrence after liver transplantation (LT) (2 studies, retrospective). Because the included studies were predominately observational and retrospective, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see table 1).
- As specified in the SoF table 1 **Li, X. et al., 2021** found that the use of UDCA after LT reduces or delays the incidence of rPBC in patients transplanted for PBC.

- No downgrades were performed due to Risk of bias, imprecision, indirectness, or inconsistency.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'Recurrence of PBC' was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 1: Summary of Findings Table PICO 6.1

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Recurrence of PBC												
2	Retrospective analyses	Not Serious	Not Serious	Not serious	Not Serious	None	1031 patients		HR: 0.41 [0.30, 0.56];	n/a	LOW ⊕⊕⊖⊖	

References:
Li, X. et al. Risk factors for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis. 53.309-317.2021
Footnotes:
Abbreviations:
n/a not applicable; n/s not specified

U2024_PICO: 6.2 AILE

Population: AIH patient after liver transplantation
Intervention: Prednisolone OR Azathioprine OR Mycophenolat mofetil
Comparison: No prednisolone OR no azathioprine OR no mycophenolate mofetil
Outcome: Recurrence of AIH

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis. There are three studies available for PICO question 6.2. Those are **Krishnamoorth, T. L. et al, 2016** (case series), **Montano-Loza, A. J. et al, 2022** (case series) and **Satapathy, S. K. et al., 2017** (case

series). The following studies from the initial literature search were excluded from further evaluation because they deviated too much from the PICO question: Chen, C. et al. Risk factors for recurrent autoimmune liver diseases after liver transplantation: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 99. e20205. 2020 (no literature was available on AIH, thus, it was not possible to include any study regarding AIH after this systematic search), Li, X. et al. Risk factors for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis. 53. 309-317. 2021 (evaluation of PBC recurrence), Bari, K. et al. Safety and Efficacy of Budesonide for Liver Transplant Immune Suppression: Results of a Pilot Phase 2a Trial. Liver Transpl. 26. 1430-1440. 2020 (Investigation of acute transplant rejections and not the recurrence of AIH), Marzec, I. et al. Pregnancy after liver transplant: maternal and perinatal outcomes. BMC Pregnancy Childbirth. 21. 627. 2021 (Investigation of pregnancies after liver transplantation for different indications, no evaluation of recurrence of AIH), Mendizabal, M. et al. Fulminant presentation of autoimmune hepatitis: clinical features and early predictors of corticosteroid treatment failure. Eur J Gastroenterol Hepatol. 27. 644-8. 2015 (Investigation of fulminant AIH courses, no transplantation, no recurrence analyses), Montano-Loza, A. J. et al. Incidence and risk factors associated with de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. Liver Int. 32. 1426-33. 2012 (Study addresses new onset of AIH after transplantation in patients without pre-existing AIH, not recurrence). The study details are shown in the corresponding evidence table.

An update of the systematic literature search was carried out in May 2024. Thereby, the retrospective cohort study by Chouik Y. et al. 2024 was identified.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):
Endpoint: Recurrence of AIH (individual studies)

- In addition, the literature search and screening reveled three studies analyzing the outcome “Recurrence of AIH”. **Krishnamoorth, T. L. et al, 2016** (case series) conducted a retrospective survey of all AIH liver transplant patients and assessed for AIH recurrence, survival rate, regraft-free survival, acute cellular rejection, occurrence of sepsis and osteoporosis. The large, multicentre study by **Montano-Loza, A. J. et al, 2022** (case series) includes a retrospective evaluation of 736 patients with AIH-related liver transplantation from 33 centres to assess incidence and risk factors for rAIH. **Satapathy, S. K. et al., 2017** (case series) investigated the recurrence of autoimmune liver disease (AIH, PSC, PBC) as well as long-term survival, transplant rejection and complications in patients treated with steroid-free dual immunosuppression after transplantation for AIH, PSC or PBC.
- In conclusion, recurrent AIH remains a condition whose exact incidence and triggers are difficult to determine, but may affect up to 7 – 20 % of AIH patients after liver transplantation taking into account the studies listed here. AIH recurrence was diagnosed in 5 of the 69 patients (7 %), all females with a median age of 57 years (range, 41-70 years) of whom 4 had type 1 AIH and 1 had type 2 AIH in the study of **Krishnamoorth, T. L. et al, 2016**. All of these patients had high IgG levels at the time of recurrence, ranging from 19.3 to 23.4 g/L. Recurrence was diagnosed at 18, 19, 48, 60, and 88 months after transplantation, giving an AIH recurrence rate of 0%, 4%, 6%, and 11% at 1, 3, 5, and 10 years, respectively. In a large-scale study, **Montano-Loza, J. et al, 2022** confirmed previous findings. Recurrent AIH was diagnosed in up to 20% of the study population. Median time from LT to the recurrence of AIH was 2.6 years (IQR: 1.2-5.7). The probability of rAIH was 20%, 31%, 37%, and 49% at 5-, 10-, 15-, and 20-years, respectively. The analyses of **Satapathy, S. K. et al., 2017** showed a recurrence of AIH post transplantation in 5 of 31 patients (16.13%) for the subgroup of patients with AIH. Predictor for AIH recurrence was primarily acute cellular rejection (P = 0.04; OR, 3.58; 95% CI, 1.04-12.32)
- We downgraded due to indirectness, because post-transplant therapy regimens varied between patients as a potential risk factor for recurrence.
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity or imprecision.
- Consequently, we rated the quality of the observational studies of Krishnamoorth, T. L. et al, 2016, Montano-Loza, A. J. et al, 2022, Satapathy, S. K. et al., 2017 as VERY LOW (⨁⊖⊖⊖).

- The study by **Chouik et al 2024** identified in the literature update evaluated a total of 344 patients who underwent transplantation due to AIH with regard to incidence rate and potential risk factors for AIH recurrence. The results of this study confirm the results of the previously identified studies to the effect that:
    - A total amount of 22.1 % of all patients developed recurrence
    - And the recurrence rate increased with time, from 5.1% at 1 year to 28.4% at 10 years and 41.3% at 20 years.
        - In addition, the authors found no significant difference in maintenance immunosuppression between patients developing rAIH and others - at the time of rAIH diagnosis.
        - Notably discontinuation of corticosteroid therapy was not associated with an increase in rAIH incidence (OR 0.8; 95% CI 0.4 - 1.5, p = 0.48).

- Since the new results confirm the previous results and Chouik et al. 2024 stated, that no evidence has been found that the post-transplant therapy regime could be a risk factor for recurrence, we no longer consider the devaluations based on indirectness to be justified and have decided to dispense with them.
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity or imprecision.
- **Consequently, we rated the quality of the observational studies of Chouik Y. et al. 2024, Krishnamoorth, T. L. et al, 2016, Montano-Loza, A. J. et al, 2022, Satapathy, S. K. et al., 2017 for the endpoint 'Recurrence of AIH' as LOW (⊕⊕⊖⊖).**

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO (6.2)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Chouik, Y. et al., 2024	Not serious multicenter retrospective cohort study, French nationwide cohort; NOS 8/9	Patients who underwent liver transplantation for AIH with at least 1 liver biopsy 1 year after LT	immunosuppression therapy	n.a.	Recurrence of AIH	Not serious	344 patients observed	76 of 344 patients (22.1%) developed recurrence in a median time of 53.6 months (IQR 14.1 - 93.2). The median cumulative rate of rAIH increased with time, rising from 5.1% at 1 year to 28.4% at 10 years and 41.3% at 20 years. No significant difference in maintenance immunosuppression was observed between patients developing rAIH - at the time of rAIH diagnosis and others. Notably discontinuation of corticosteroid therapy was not associated with an increase in rAIH incidence (OR 0.8; 95% CI 0.4 - 1.5, p = 0.48).

Krishnamoorth, T. L. et al., 2016	Not serious 0 questions were answered with 'no' and considered to be of high risk of bias.	Patients who underwent liver transplantation for AIH.	Liver transplantation	n.a.	Recurrence of AIH	Serious[1]	69 patients observed	AIH recurrence (6 months after transplantation) was diagnosed in 5 of the 69 patients (7%), all females with a median age of 57 years (range, 41-70 years) of whom 4 had type 1 AIH and 1 had type 2 AIH. All of these patients had high IgG levels at the time of recurrence, ranging from 19.3 to 23.4 g/L. Recurrence was diagnosed at 18, 19, 48, 60, and 88 months after transplantation, giving an AIH recurrence rate of 0%, 4%, 6%, and 11% at 1, 3, 5, and 10 years, respectively (All patients were on triple immunosuppression at the time of AIH recurrence). A protocol of low-dose corticosteroids in combination with other immunosuppressive agents seems to reduce the recurrence of AIH without jeopardizing patient and graft survival. Survival rates were 92%, 90%, 86%, and 73% at 1, 3, 5, and 10 years, respectively, with the median age at time of death being 53 years (range, 19-70 years). Regraft-free survival was 86%, 81%, 78%, and 64% at 1, 3, 5, and 10 years, respectively.
Montano-Loza, A. J. et al., 2022	Not serious 0 questions were answered with 'no' and considered to be of high risk of bias.	Patients with AIH who underwent LT from January 1987 through June 2020, among 33 centers in North America, South America, Europe and Asia.	Liver transplantation	n.a.	Recurrence of AIH	Serious[1]	Inclusion: 736 patients Patients with rAIH: 147	Recurrent AIH was diagnosed in 147 patients (20% of the study population, n = 736) and 28% of those who had a liver biopsy after LT (n = 529). Median time from LT to the recurrence of AIH: 2.6 years (IQR: 1.2-5.7). Probability of rAIH: 20%, 31%, 37%, and 49% at 5-, 10-, 15-, and 20-years, respectively. Overall incidence rate of rAIH after LT: 3.27 cases per 100 patient years (95% CI 3.05–3.49 cases per 100 patient-years over a total of 4,491 patient-years).

								Risk factors for rAIH: Age at LT <=42 years (HR, 3.15; 95% CI, 1.22-8.16; p = 0.02), mycophenolatemofetil (HR, 3.06; 95% CI, 1.39-6.73; p = 0.005), sex mismatch (HR, 2.57; 95% CI, 1.39-4.76; p = 0.003), IgG pre-LT (HR, 1.04; 95% CI, 1.01-1.06; p = 0.004) Overall median survival after LT: 23 (IQR: 9-27) years. Overall 5-, 10-, 15- and 20 year probability of survival: 86%, 72%, 65%, and 58%, respectively. The graft 5-, 10-, 15-, and 20-year probability of graft survival was 88%, 81%, 75%, and 68%, respectively. 5-, 10-, 15- and 20-year probability of graft survival: 78%, 65%, 53% and 53% in patients with rAIH and 96%, 93%, 93%, and 87% in patients without rAIH (Log-rank, p <0.001). The majority of patients with recurrence of AIH lost their graft as a result of cirrhosis related to rAIH (72%). Overall survival: 15.1 years (95% CI 12.7-17.5) for patients with rAIH compared to 20.0 years (95% CI 17.8-22.2) for those without recurrent disease (p <0.001; Fig. 4B). The 5-, 10-, 15- and 20-year probability of overall survival was 81%, 73%, 55%, and 44% in patients with rAIH and 93%, 81%, 75%, and 61% in patients without rAIH (Log-rank, p <0.001).

Satapathy, S. K. et al., 2017	Not serious 0 questions were answered with 'no' and considered to be of high risk of bias.	Patients who underwent transplantation for autoimmune liver disease (PSC, PBC, and AIH) at University of Tennessee Health Sciences Center.	Liver transplantation (steroid free dual immunosuppression)	n.a.	Recurrence of autoimmune liver disease	Serious [1]	Study sample: 75 patients Patients with AIH: 31	Recurrence of AIH post transplantation: 5 (16.13%) of 31 patients. 1/31 patient had recurrent disease in their allograft within 1 year of their LT, 3/31 patients between 1 and 3 years, and the 1/31 patients following 3 years. Predictor for AIH recurrence: Acute cellular rejection (P = 0.04; OR, 3.58; 95% CI, 1.04-12.32) Patient survival at 1, 3, 5, and 7 years of follow-up: 96.8%, 90.1%, 78.8%, 67.4% in AIH group. Regraft-free survival at 1, 3, 5, and 7 years follow-up: 93.4%, 86.8%, 79.4%, 67.9% in AIH group
Overall GRADE appraisal								**Publication Bias****
Recurrence of AIH	Not serious	Not serious				Not Serious[1]	Not serious	Undetected
GRADE	⊕⊕⊖⊖	LOW*						

References:

Chouik, Y. et al. Autoimmune hepatitis recurrence after liver transplantation: "Les jeux sont faits". Liver Transpl. 30. 395-411. 2024
Krishnamoorthy, T. L. et al. Longterm corticosteroid use after liver transplantation for autoimmune hepatitis is safe and associated with a lower incidence of recurrent disease. Liver Transpl. 22. 34-41. 2016
Montano-Loza, A. J. et al. Risk factors and outcomes associated with recurrent autoimmune hepatitis following liver transplantation. J Hepatol. 77. 84-97. 2022
Satapathy, S. K. et al. Outcomes of Liver Transplant Recipients With Autoimmune Liver Disease Using Long-Term Dual Immunosuppression Regimen Without Corticosteroid. Transplant Direct. 3. e178. 2017

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

**** No investigation of publication bias was performed, since less than ten studies were included.**

[1] The patients in the studies had different therapies at the time of relapse, so that a certain indirectness must be assumed.

Abbreviations:

n/a not applicable

4. Evidenztabellen

2024 AILE Update PICO 1.4

AIH OR PBC OR PSC patient
Intervention: Transient elastography
Comparison: Liver biopsy
Outcome: Stage of liver fibrosis

Inhalt: *1 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Chen, H. 2023	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: 0 critical flaws, 3 non-critical flaws (items 2, 7, 10) Overall quality of evidence: MODERATE	SR and META (60 diagnostic accuracy studies)

AMSTAR 2: Systematic Reviews: *1 Bewertung(en)*

Chen, H. et al. Diagnostic role of transient elastography in patients with autoimmune liver diseases: A systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol. 29. 5503-5525. 2023			
Overall confidence/Study Types	**P - I - C**	**Outcomes/Results**	**Literature References**
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews:	**Population:** Patient populations with AIH, PBC or PSC with discrete data	**Primary:** Studies directly reporting the true-positive, false-positive, false-negative and true-negative values or provided data by which they could be calculated to allow the	See publication

0 critical flaws, 3 non-critical flaws (items 2, 7, 10) Overall quality of evidence: MODERATE **Study type:** SR and META (60 diagnostic accuracy studies) **Databases:** PubMed, Cochrane Library and EMBASE **Search period:** January 2006 and December 2022 **Inclusion Criteria:** see PICO **Exclusion Criteria:** (1) Studies exploring the prognostic value of liver stiffness measurement (LSM) for patients with AILD; (2) Animal experiments, reviews, protocols, guidelines, case reports or meta-analyses; (3) Studies on liver fibrosis due to other etiologies, including nonalcoholic fatty liver disease, chronic hepatitis B, or chronic hepatitis C; and (4) Studies without sufficient data for further analysis or with the same or overlapping group of participants.	**Intervention:** Studies assessing the performance and utility of APRI, AAR, FIB-4, RPR, M2BP, ARFI, PC/SD ratio, TE, SWE, MRE or MRS for staging liver fibrosis. **Comparison:** liver biopsy was used as the gold standard to assess fibrosis based on the Metavir score.	construction of a 2 × 2 table for each test. **Secondary:** - **Results:** 60 studies included in evaluation and analysis; - 22 regarding AIH (1594 patients) - 29 regarding PBC (3126 patients) - 6 regarding PSC (501 patients) AIH and PBC most patients were female (72.4% and 87.6% resp.) PSC predominantly male (73.7%). **Performance of noninvasive methods in diagnosing SF (F ≥ 2)** <u>Diagnosis of SF for AIH:</u> nine (n = 523)studies focused on TE TE had a relatively greater diagnostic performance than the other laboratory tests, with summary sensitivity and specificity values of 0.83 and 0.73, respectively, and cutoff values ranging from 5.8–7.0 KPa. Diagnosis of SF for PBC: five (n = 446) studies focused on TE The summary sensitivity (0.81; 95%CI: 0.76–0.85) and specificity (0.95; 95%CI: 0.89–0.98) of TE were significantly higher than those of the other five noninvasive methods for predicting SF with cutoff values ranging from 5.9–8.8 KPa. **Performance of noninvasive methods in diagnosing AF (F ≥ 3)** <u>Diagnosis of AF for AIH:</u> 7 (n = 460) studies TE **Cutoff value of 8.2–9.0 KPa**, both the summary sensitivity and specificity exceeded 80% when TE was	

		used for predicting AF, whereas with a **cutoff value of 10.4–12.1 KPa**, there was a better summary specificity (0.93; 95%CI: 0.86–0.97) with a mild summary sensitivity (0.73; 95%CI: 0.60–0.83). Diagnosis of AF for PBC: TE 10 (n = 874) studies. TE had a good summary sensitivity and specificity (0.91, 0.82) with a cutoff value of 9.6–10.7 KPa. **Performance of noninvasive methods in diagnosing cirrhosis (F = 4)** Diagnosis of cirrhosis for AIH: TE seven (n = 360) studies the summary sensitivity and specificity of TE (cutoff value ranging from 11.0–12.7 KPa) were significantly higher for predicting cirrhosis, with 0.89 (95%CI: 0.82–0.94) and 0.88 (95%CI: 0.81–0.93),than other methods. Diagnosis of cirrhosis for PBC: TE six (n = 483) studies TE had higher summary sensitivity (0.90; 95%CI: 0.74–0.98) and specificity (0.93; 95%CI: 0.89–0.96) with a cutoff value ranging from 15.6–25.1 KPa. Diagnosis of cirrhosis for PSC: TE four studies (n = 207) Because the diagnosis of PSC does not rely on liver biopsy, few related studies have been conducted. the summary sensitivity and specificity of TE were 0.82 (95%CI: 0.68–0.91) and 0.89 (95%CI: 0.83–0.94), respectively. The values for the other methods investigated please refer to the original document. **Author's Conclusion:** Transient elastography exerts better diagnostic accuracy in AILD patients, especially in PBC patients. The appropriate cutoff values for staging advanced fibrosis and cirrhosis ranged from 9.6 to 10.7 and 14.4 to 16.9 KPa for PBC patients.	

Methodical Notes
Summary of Findings Result: The overall certainty of evidence was graded as high for outcome Stage of liver fibrosis.

2024 AILE Update PICO 2.05

AIH patient under treatment with azathioprine
Intervention: Monitoring of treatment with azathioprine metabolites (6-TGN and 6-MMP)
Comparison: No monitoring of treatment with azathioprine metabolites (6-
TGN and 6- MMP)
Outcome: Rate of biochemical remission OR rate of azathioprinerelated side effects, Survival OR progression of fibrosis // Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G

Inhalt: *1 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Kaps-Kopiec, D. 2023	n/a	Cohort study

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: *1 Bewertung(en)*

Kaps-Kopiec, D. et al. The relationship between 6-thioguanine levels and remission outcomes in children with autoimmune hepatitis. Single center experience. Clin Exp Hepatol. 9. 115-121. 2023			
Study type	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**

<table>
<tr><td>Evidence level:
n/a
Study type:
Cohort study</td><td>Funding sources:
Not stated

Conflict of Interests:
The authors declare no conflict of interest

Randomization:
/

Blinding:
/

Dropout rates:
/</td><td>Total no. patients:
44

Recruiting Phase:
2011 - 2018

Inclusion criteria:
patients with AIH aged ≤ 18 who were diagnosed in our department between 2011 and 2018

Exclusion criteria:
Other potential causes of liver disease such as Wilson disease, hepatitis B and hepatitis C. Patients with primary sclerosing cholangitis, overlap syndrome, inflammatory bowel disease and celiac disease.</td><td>Interventions:
AZA active metabolite 6-TG

Comparison:
/</td></tr>
<tr><td>Notes:</td><td colspan="3">Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 7 /9 stars.

Author's conclusion:
Our results tend to support the claim that there is no statistically significant relationship between 6-TG concentration and remission (both biochemical and histological) in pediatric patients with AIH.</td></tr>
<tr><td>Outcome Measures/results</td><td>Primary
biochemical remission defined as an ALT level below 40 U/l and histological remission was defined as a situation when the control biopsy revealed inflammation grade G1 (or lower) in the Bats-Ludwig score.

Secondary
/</td><td colspan="2">Results:
Biochemical remission

<u>6-TG level measured together with ALT during each follow-up visit (labeled as variant A).</u>
The sample size in variant A was 114 (90 observations in remission and 24 without remission). The correlation of 6-TG and ALT was –0.04 but was not statistically significant (p-value of 0.68).

The mean 6-TG was 174.9 pmol/8 × 10^8 RBC in the population with active disease and 218.6 pmol/8 × 10^8 RBC in the population with remission.</td></tr>
</table>

		Statistically significant differences between distributions of 6-TG levels in two subgroups (patients with and without remission): t-test: p = 0.16 Mann-Whitney-Wilcoxon: 0.08 Kolmogorov-Smirnov: 0.04 AUC associated with the ROC curve was 0.62. <u>Mean average of 6-TG levels recorded up to the time when the level of ALT was measured (labeled as variant B).</u> The total number of observations in this case was 115 (with 91 classified as remission and 24 with no remission). No statistically significant correlation between the mean past 6-TG level and ALT (the correlation coefficient equal to –0.04 with the associated p-value at the level of 0.64). Mean past averages of 6-TG being 223.9 pmol/ 8 × 10^8 RBC in the population with remission and 202.5 pmol/8 × 10^8 RBC in the population with no remission. Statistically significant differences between distributions of 6-TG levels in two subgroups (patients with and without remission): t-test: p = 0.46 Mann-Whitney-Wilcoxon: 0.26 Kolmogorov-Smirnov: 0.26 ROC curve based on the logistic regression estimating the impact of the mean past 6-TG concentration on the chances of remission (with the AUC of 0.57) **Histologic remission** <u>Variant A:</u> Number of patients: 22 (a subgroup of the sample of 44 children). The number of observations in this variant was 28. The p-value of the t-test was 0.34 (with the mean 6-TG level in the sample classified as patients in remission being 192.6 pmol/8 × 10^8 RBC and the value corresponding to those with active disease being 160.2 pmol/8 × 10^8 RBC). The p-value of the Mann-Whitney-Wilcoxon test was 0.35 (with the medians of 170.5 for patients in remission and 161.5 with no remission). Finally, the p-value of the KolmogorovSmirnov test was 0.58.

		Variant B: Number of patients: 28. The size of the sample was 34. The p-values of Student's t, Mann-Whitney-Wilcoxon and Kolmogorov-Smirnov tests were 0.90, 0.80 and 0.99, respectively. The mean (median) past average 6-TG concentration in the subsample of patients in remission was 209.24 pmol/8 × 10^8 RBC (172.8 pmol/ 8 × 10^8 RBC) and for those with an active disease it was 213.6 pmol/8 × 10^8 RBC (190 pmol/8 × 10^8 RBC)

2024 AILE Update PICO 2.06

AIH patient under treatment in biochemical remission
Intervention: Drug withdrawal guided by liver biopsy (histological activity of AIH)
Comparison: Drug withdrawal not guided by liver biopsy
Outcome: Rate of relapse, Elevated liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AND/OR AST

Inhalt: *1 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Maggiore, G. 2023	n/a	Retrospective cohort study

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: *1 Bewertung(en)*

Maggiore, G. et al. Long-term outcomes of patients with type 1 or 2 autoimmune hepatitis presenting in childhood. J Hepatol. 78. 979-988. 2023			
Study type	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**

Evidence level: n/a **Study type:** Retrospective cohort study	**Funding sources:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationship. **Conflict of Interests:** The authors declare that they have no potential conflicts of interest. **Randomization:** n.a. **Blinding:** n.s. **Dropout rates:** n.a.	**Total no. patients:** 115 children with autoimmune hepatitis **Recruiting Phase:** 1973 to 2002 **Inclusion criteria:** - treated at paediatric hepatology unit of Bicêtre hospital **Exclusion criteria:** - fulminant hepatitis, - seronegative hepatitis, - drug-induced hepatitis, - sclerosing cholangitis at the time of diagnosis	**Interventions:** [type 1] in children managed before 1981, withdrawal was performed **after liver histology** with a combination of normal ALT activity and serum gamma globulins **Comparison:** [type 2] in children aged <18: when ALT activity remained normal on therapy for at least 1 year, no prior liver biopsy was performed, and prednisone was decreased stepwise over 1 year (aminotransferases were checked for normalization before each new decrease) then stopped, and azathioprine was pursued for 6 months and then stopped if ALT remained normal. After withdrawal, ALT was checked as a rule every month for 6 months then every 2 months for another 6 months then every 3 months. [3] In patients aged 18 years and older, withdrawal was carried out at the discretion of the adult hepatologist.
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 8 /9 stars. **Author's conclusion:** In terms of liver outcome, type 2 hepatitis is not different from type 1. Withdrawal of treatment is possible without prior liver histology. A persistent abnormal prothrombin ratio identifies patients who will require liver transplantation in adolescence or early adulthood.		
Outcome Measures/results	**Primary** Survival (overall, native liver survival, relapse-free survival, bleeding-free survival)	**Results:** **Withdrawal:** No withdrawal total: n= 50, type 1 n= 31/65, type 2 n= 19/50 **Medical supervised withdrawal (wd):** total n= 49, type 1 n= 23/65, type 2 n= 26/50 Duration of treatment before wd: total 7 y (1.5-19), type 1 7 y (1.5-19), type 2 8y (2-19)	

	Secondary -	No relapse after wd: total n= 24, type 1 n= 13/23, type 2 n= 11/26, p= 0.39 Relapse after wd: total n= 25, type 1 n= 10/23, type 2 n= 15/26, p=0.39 Time to relapse, median (range): 5 mo (1.5 mo-20y), type 1 5 months (3 mo - 6.5y), type 2 5 months (1.5 mo-20 y) Relapse after 4 years: total n= 5, type 1 n= 2, type 2 n= 3. **Liver enzyymes** - Normalisation of aminotransferases and prothrombin ratio were observed in 93% and 84% of children; - multivariate analysis, a significantly better probability of overall survival was associated **with lower serum gamma globulins at diagnosis and a normal prothrombin ratio throughout follow-up**; male sex, absence of ascites or cirrhosis, and a normal prothrombin ratio throughout follow-up were associated with a better probability of native liver survival. **Adverse events:** - Gastrointestinal bleeding from varices and the - emergence of extrahepatic autoimmune disorders: 17 events on immunosuppressive therapy, 4 events in patients in remission (6 mo-25y after wd), 1 patient 19 y after liver transplantation. **Survival:** - Liver transplantation was performed in 23 patients (19%) at a median age of 21 years. - 17 patients dies until end of follow-up (85% survival rate) - The 30-year probabilities of overall and native liver survival were 81% and 61%, respectively.

2024 AILE Update PICO 2.11 NEU

P: AIH patient, treatment-naive
I: Azathioprine
C: Mycophenolat mofetil
O: Rate of biochemical remission OR rate of side effects

Inhalt: *10 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Baven-Pronk, A. M. 2011	n/a	
Dalekos, G. N. 2022	n/a	Retrospective cohort study
Dalekos, G. N. 2021	n/a	Cohort study
Efe, C. 2017	n/a	
Efe, C. 2018	n/a	
Hlivko, J. T. 2008	n/a	
Sharzehi, K. 2010	n/a	
Snijders, Rjalm 2024		Randomized open-label trial

Yu, Z. J. 2019	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: 2 critical flaws (items 9, 13), 5 non-critical flaws (items 2, 3, 7, 10, 12) Overall quality of evidence: CRITICALLY LOW The authors of the meta-analysis did not perform a risk-of-bias assessment. Therefore, the studies included in the meta-analysis were assessed for risk of bias. The results can be found in Table 1 of the GRADE assessment or in the evidence tables of the respective studies.	Systematic review and meta-analysis (7 cohort studies)
Zachou, K. 2016	n/a	

AMSTAR 2: Systematic Reviews: *1 Bewertung(en)*

Yu, Z. J. et al. Comparison of mycophenolate mofetil with standard treatment for autoimmune hepatitis: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 31. 873-877. 2019

Overall confidence/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: 2 critical flaws (items 9, 13), 5 non-critical flaws (items 2, 3, 7, 10, 12) Overall quality of evidence: CRITICALLY LOW The authors of the meta-analysis did not perform a risk-of-bias assessment. Therefore, the studies included in the meta-analysis were assessed for risk of bias. The results can be found in Table 1 of the GRADE assessment or in the evidence tables of the	**Population:** Patients with autoimmune hepatitis (AIH) **Intervention:** mycophenolate mofetil (MMF)+ prednisolone **Comparison:** standard treatment	**Primary:** remission rate of the aminotransferase level, remission rate of the IgG level, and no response rate (no response and partial response to the standard treatment were considered as no response to the treatment) **Secondary:** / **Results:** Ultimately, seven studies (583 participants) were included.	7 observational studies included: Baven-Pronk 2011 Efe 2017 Efe2 2018 Hennes 2008 Hlivko 2008 Sharzehi 2010 Zachou 2016

respective studies. **Study type:** Systematic review and meta-analysis (7 cohort studies) **Databases:** Medline (PubMed), Embase, and Cochrane Library **Search period:** Between 1966 and June 2018 **Inclusion Criteria:** observational studies or RCTs, comparative studies on the efficacy of standard treatment and MMF in patients with AIH, and studies on the curative effect of treating refractory AIH with Pred and MMF in patients who had no response to standard treatment. **Exclusion Criteria:** studies with unreported results of interest, overlapping syndromes (e.g. primary sclerosing cholangitis, primary biliary cirrhosis, or viral hepatitis), and transplantation subgroups.	(prednisolone + AZA)	Follow-up period was 18–72 months **Remission rate** <u>Decreased aminotransferase levels</u> Statistical significant decreased aminotransferase levels for patients treated with Pred + MMF in comparison to Pred + AZA (OR 1.49; 95% CI 1.02 – 2.18, p = 0.04, I2 = 49%). <u>Decreased IgG levels</u> Statistical significant decreased IgG levels for patients treated with Pred + MMF in comparison to Pred + AZA (OR 1.87; 95% CI 1.21 – 2.88, p = 0.005, I2 = 0%). <u>No response</u> Statistical significant lower no response rate for patients treated with Pred + MMF in comparison to Pred + AZA (OR 0.55, 95% CI 0.36 – 0.85, p = 0.007, I2 = 0%). **Author's Conclusion:** Compared with the standard treatment, the combination of prednisone and MMF as a first-line treatment enables patients with autoimmune hepatitis to obtain higher remission rates of aminotransferase and IgG levels and a lower nonresponse rate. The validity and safety of long-term MMF use needs investigated further.	
Methodical Notes			

Summary of Findings Result:

Cochrane Risk of Bias Tool 1 (RCT): 1 Bewertung(en)

Snijders, Rjalm et al. An open-label randomised-controlled trial of azathioprine vs. mycophenolate mofetil for the induction of remission in treatment-naive autoimmune hepatitis. J Hepatol. 80. 576-585. 2024

Population	Intervention / Comparison	Outcomes/Results	Methodical Notes
Evidence level: **Study type:** Randomized open-label trial **Number of Patients:** 70 **Recruiting Phase:** March 2017 through November 2022, **Inclusion Criteria:** Patients were eligible if they had a first presentation of AIH with at least compatible histology requiring treatment according to the current EASL guidelines **Exclusion Criteria:** Patients were excluded if they had any of the following 1) a variant syndrome with primary sclerosing cholangitis or primary biliary cholangitis 2) presentation with acute liver failure, defined as the presence of hepatic encephalopathy and coagulopathy (international normalised ratio >1.5); 3) current treatment with prednisolone and/or immunosuppressive medication for an	**Intervention:** Mycophenolate mofetil (MMF)1,000 mg/day (2 × 500 mg daily) for the first 2 weeks and 2,000 mg/day (2 × 1000 mg daily) thereafter until the end of the study + prednisolone (40 mg/day (patients with a weight of less than 80 kg) or 60 mg/day (patients with a weight of 80 kg or more) at week 0) (n = 40) **Comparison:** azathioprine (dosage of 50 mg/day for the first 2 weeks and 100 mg/day) subsequently + prednisolone (40 mg/day (patients with a weight of less than 80 kg) or 60 mg/day (patients with a weight of 80 kg or	**Primary:** biochemical remission defined as normalisation of serum levels of alanine aminotransferase and IgG after 24 weeks of treatment over a 24-week period **Secondary:** safety and tolerability. **Results:** **Biochemical remission at 24 weeks** The primary endpoint was met in 56.4% (22/39) and 29.0% (9/31) of patients assigned to the MMF group and the azathioprine group, respectively (difference, 27.4 percentage points; 95% CI 4.0 to 46.7; p = 0.022). **Complete biochemical remission (normalisation of ALT, AST, and IgG) at 6 months** The MMF group exhibited higher complete biochemical response rates at 6 months (72.2% (26/39) vs. 32.3% (10/31) a difference of 39.9 percentage points (95%	**Funding Sources:** No funding was available for this study **COI:** The authors declare that they have no competing interests **Randomization:** Centralised balanced-block randomisation was computer-generated (facilitated by Castor EDC), with stratification according to the centre and presence or absence of cirrhosis. **Blinding:** Open-label **Dropout Rate/ITT-Analysis:** ITT-analysis performed **Notes:** Cochrane risk of bias tool (Rob)-1: 1 questions were considered

indication other than AIH; 4) current systemic infection; and 5) other clinically important medical conditions that could interfere with the trial (including underlying diseases or medications that may interfere, such as malignancy or depression).	more) at week 0) over a 24-week period (n = 32)	CI 16.4 to 57.8; p = 0.004) **Adverse events** No serious adverse events occurred in patients who received MMF (0%) but serious adverse events were reported in four patients who received azathioprine (12.9%) (p = 0.034). Two patients in the MMF group (5.1%) and eight patients in the azathioprine group (25.8%) discontinued treatment owing to adverse events or serious adverse events (p = 0.018). **Patient-reported outcomes** Patient-reported outcomes No significant differences between the groups were found in pruritus intensity. The change in quality of life scores from the start of intervention did not differ between the groups. **Author's Conclusion:** In patients with treatment-naive AIH, MMF with prednisolone led to a significantly higher rate of biochemical remission at 24 weeks compared to azathioprine combined with prednisolone. Azathioprine use was associated with more (serious) adverse events leading to cessation of treatment, suggesting superior tolerability of MMF.	to be unclear risk of bias (allocation concealment); 1 question were considered to be high risk of bias (Blinding of personell and participants) Overall risk of bias: Low

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: *8 Bewertung(en)*

Baven-Pronk, A. M. et al. The role of mycophenolate mofetil in the management of autoimmune hepatitis and overlap syndromes. Aliment Pharmacol Ther. 34. 335-43. 2011			
Study type	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**

Evidence level: n/a **Study type:**	**Funding sources:** **Conflict of Interests:** **Randomization:** **Blinding:** **Dropout rates:**	**Total no. patients:** **Recruiting Phase:** **Inclusion criteria:** **Exclusion criteria:**	**Interventions:** **Comparison:**
Notes:	Inkludiert in MA von Yu et al. 2022. Risk of Bias Assessment: Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 6 /9 stars. Downgrade due to 0 stars in comparability domain. **Author's conclusion:**		
Outcome Measures/results	**Primary** **Secondary**	**Results:**	

Dalekos, G. N. et al. Long-term results of mycophenolate mofetil vs. azathioprine use in individuals with autoimmune hepatitis. JHEP Rep. 4. 100601. 2022			
Study type	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**

Evidence level: n/a **Study type:** Retrospective cohort study	**Funding sources:** None. **Conflict of Interests:** None. **Randomization:** / **Blinding:** Blinding performed **Dropout rates:** 56 patients were lost to follow-up.	**Total no. patients:** 292 **Recruiting Phase:** 1 January 2000 to 31 December 2020 **Inclusion criteria:** all consecutive treatment-naïve adult individuals with AIH (>−16 years) who were diagnosed and followed up prospectively according to the criteria of the International AIH Group (IAIHG) were included **Exclusion criteria:** Other causes of liver diseases such as viral, metabolic, genetic, and toxic (including alcohol misuse) were excluded in all patients by appropriate investigation. During the same period, 25 consecutive individuals with primary biliary cholangitis/AIH or primary sclerosing cholangitis/AIH variants were excluded from the analysis	**Interventions:** prednisolone (0.5–1 mg/kg/day) at the same dose in combination with AZA 1–2 mg/kg/day (n = 64) **Comparison:** prednisolone (0.5–1 mg/kg/day) at the same dose in combination with MMF 1.5–2 g/day (n = 183)
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 8 /9 stars. **Author's conclusion:** MMF seems an efficient alternative first-line treatment option for AIH, bearing lower non-response at 4 weeks and higher CBR rates at 12 months and the end of follow-up than AZA. In addition, MMF was proven to be safe, leading more frequently to the eligibility for stopping immunosuppression according to the guidelines.		
Outcome Measures/results	**Primary** complete biochemical response (CBR) rates at 6 months, 12 months, and the end of follow-up, Rates of	**Results:** **Complete biochemical remission (CBR)** CBR at 6 months was not significantly different between the groups (84%	

	non-response (defined as <50% decrease of aminotransferases within 4 weeks after treatment initiation), Rates of corticosteroids withdrawal and rates of intolerance to treatments, CBR rates after treatment changes and CBR off treatment, Predictors of survival between the two groups, Histological remission of the disease (mHAI <4 at second liver biopsy) **Secondary** Rapidity of achieving CBR at 6 months, 12 months, and the end of follow-up, Duration of CBR off prednisolone, Relapse rates during tapering or withdrawal of corticosteroids, Stable or improved liver disease at the histological level in the second liver biopsy, Changes after serial LSM determinations by transient elastography	(158/188) vs. 83% (39/47), p = 1). CBR at 12 months was significantly higher in the MMF group than in the AZA group (86% (157/182) vs. 71.8% (28/39), p < 0.05) CBR at the end of follow-up was significantly higher in the MMF group than in the AZA group (96% (186/193) vs. 87.2% (41/47); p = 0.03) **Non-response** The non-response rate was significantly lower in the MMF-treated patients than in the AZA-treated patients (7.7% (14/182) vs. 19.3% (11/57), p = 0.02). **Survival at the end of follow-up** Overall survival at the end of follow-up (n = 236; 75 ± 62 months) was 83%, whereas liver-related survival was 87.3%. When treatment schedule (AZA vs. MMF) was considered, neither overall nor liver-related survival was different between the groups. Independent predictors of liver-related death were the increased disease duration (p = 0.04), presence of cirrhosis at diagnosis (p = 0.004), low albumin level at diagnosis (> 60 years (p = 0.05). Individuals with cirrhosis who received immunosuppression had better survival than untreated individuals with cirrhosis (HR 0.269; 95% CI 0.128–0.566; p = 0.001) **Rate of corticosteroids withdrawal** The rate of corticosteroids withdrawal at 6 months, 12 months, and the end of follow-up did not differ between the groups (p >0.05) **Adverse events** MMF was well tolerated, and only 1 patient (1/20; 5%) changed treatment to AZA owing to MMF intolerance (development of rash). In contrast, 9/30 (30%) patients in the AZA group changed to MMF owing to AZA intolerance (5 myelotoxicity and 4 hepatotoxicity). At the beginning of therapy, mild gastrointestinal symptoms were reported in 26/183 (14.2%) MMF-treated and 18/ 64 (28.1%; p = 0.02) AZA-treated patients. Discontinuation of immunosuppression as a result of serious adverse events was required in 7/183 (3.8%) MMF-treated and 12/64 (18.8%) AZAtreated

		patients (p = 0.0003), whereas permanent dose reduction was needed in 18/183 (9%) and 8/64 (12.5%) patients, respectively

Dalekos, G. N. et al. First Results From a Propensity Matching Trial of Mycophenolate Mofetil vs. Azathioprine in Treatment-Naive AIH Patients. Front Immunol. 12. 798602. 2021

Study type	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a **Study type:** Cohort study	**Funding sources:** None **Conflict of Interests:** None **Randomization:** / **Blinding:** / **Dropout rates:** ITT-analysis performed	**Total no. patients:** 64 **Recruiting Phase:** Since March 2016 (ongoing) **Inclusion criteria:** treatment-naive adult patients (≥16 years), who were diagnosed and followed in our department with well-established AIH according to the diagnostic criteria of the International AIH Group (IAIHG and were eligible for induction treatment according to the European Association for the Study of the Liver (EASL) and HASL clinical practice guidelines, were prospectively included in the study **Exclusion criteria:** Diagnosis of AIH/primary biliary cholangitis or AIH/primary sclerosing cholangitis variant; Baseline neutrophils less than 1500/μL; Compensated or decompensated burn-out cirrhosis; Pregnancy or unwillingness to take effective contraception measures; Hepatocellular cancer, spontaneous bacterial peritonitis, hepato-renal syndrome, hepatic encephalopathy, or refractory ascites; Active extra-	**Interventions:** combination therapy with prednisolone 0.5–1 mg/kg/day and MMF 1.5–2 g/day (n = 32) **Comparison:** the same prednisolone dose and AZA 1–2 mg/kg/day for at least 3 years (n = 32)

		hepatic malignancy or active alcoholism; Chronic renal failure under hemodialysis or with estimated glomerular filtration rate <30 ml/min; Active infection, sepsis or current gastrointestinal hemorrhage; Recent (<30 days) major surgery e.g. for cancer, coronary artery disease, valve replacement or total hip replacement; Current treatment with prednisolone or other immunomodulatory drugs; Patients having treated with any biological therapy the last 6 months; Known hypersensitivity to the drugs used in the protocol; Primary immunodeficiency disorders; Human immunodeficiency virus infection; Unwillingness to consent or active psychosis	
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 8 /9 stars. **Author's conclusion:** We showed for the first time in a propensity matching study that MMF can be used as first-line therapy in AIH as attested by the significantly higher CBR at end of follow-up compared to AZA. Whether this better efficacy is also associated with higher histological remission rates and sustained CBR off immunosuppression needs further evaluation.		
Outcome Measures/results	**Primary** Non-response defined as <50% decrease of serum transaminases within 4 weeks after initiation of treatment, CBR (normal transaminases and IgG) at 6 and 12 months after treatment initiation and at the end of follow-up • Prednisolone withdrawal rates, Intolerance to treatment defined as any adverse event possibly related to treatment as assessed by the treating physician leading to potential discontinuation of the drug, CBR after treatment changes, CBR off treatment • Histological remission of the disease defined as mHAI <4 at second liver biopsy	**Results:** At the time of this analysis, the total follow-up of the patients was 39 (7–70) months and the total duration of treatment up to the last follow-up was 36.5 (6–67) months. **Non-response rate** The non-response rates (week 4 of treatment) did not significantly differ between the two groups [2/32 (6.2%) in the MMF group vs. 4/32 (12.5%) in the AZA group]. **Complete biochemical response** In ITT analysis, the CBR rates in patients on MMF and AZA at 6 and 12 months did not differ [6 months: 30/32 (93.8%) vs. 26/32 (81%) and 12 months: 30/32 (93.8%) vs. 25/32 (78%), respectively]. However, CBR at last follow-up was	

	Secondary The rapidity of achieving CBR at 6 months, 12 months, and at the end of follow-up, The duration of CBR off prednisolone, Relapses during tapering or withdrawal of corticosteroids, Stable or improved liver disease at the histological level in second liver biopsy • Changes after serial LSM determinations by transient elastography	significantly higher in the MMF group (31/32; 97%) compared to the AZA group (22/32; 68.8%; p = 0.003). Moreover, after using the binary logistic regression model considering the type of treatment (MMF vs. AZA) and the propensity score, treatment with MMF proved to be significantly associated with CBR at the end of follow-up compared to standard treatment [odds ratio (OR) 11.259; 95% CI: 1.3–97.4, p = 0.028] **Corticosteroid withdrawal** The rates of corticosteroid withdrawal between the MMF and AZA groups were not different at 6 months [5/32 (15.6%) vs. 3/ 32 (9.3%), respectively, p = 0.7], 12 months of treatment [14/32 (43.8%) vs. 12/32 (37.5%), respectively, p = 0.6], and at the end of follow-up [26/32 (81%) vs. 19/32 (59.4%), respectively; p = 0.10]. **Adverse events** MMF was well tolerated (up to the present, none of the MMFtreated patients discontinued treatment), while switching to MMF was observed in 9/32 (28.1%) of AZA-treated patients because of intolerance (p = 0.0006). Mild gastrointestinal symptoms were reported in 2 patients from the MMF and 3 from the AZA group.

Efe, C. et al. Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil and Tacrolimus as Second-line Therapy for Patients With Autoimmune Hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 15. 1950-1956.e1. 2017

Study type	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a **Study type:**	**Funding sources:** **Conflict of Interests:** **Randomization:**	**Total no. patients:** **Recruiting Phase:** **Inclusion criteria:**	**Interventions:** **Comparison:**

	Blinding: **Dropout rates:**	**Exclusion criteria:**	
Notes:	Inkludiert in MA von Yu et al. 2022. Risk of Bias Assessment: Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 7/9 **Author's conclusion:**		
Outcome Measures/results	**Primary** **Secondary**	**Results:**	

Efe, C. et al. Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil as Second-Line Therapies for Pediatric Patients with Autoimmune Hepatitis. Dig Dis Sci. 63. 1348-1354. 2018			
Study type	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a **Study type:**	**Funding sources:** **Conflict of Interests:**	**Total no. patients:** **Recruiting Phase:**	**Interventions:**

	Randomization: **Blinding:** **Dropout rates:**	**Inclusion criteria:** **Exclusion criteria:**	**Comparison:**
Notes:	Inkludiert in MA von Yu et al. 2022. Risk of Bias Assessment: Newcastle-Ottawa Scale(NOS) for cohort studies: 7/9 Downgrade due to 0 stars in the comparability domain. **Author's conclusion:**		
Outcome Measures/results	**Primary** **Secondary**	**Results:**	

Hlivko, J. T. et al. A single center review of the use of mycophenolate mofetil in the treatment of autoimmune hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 6. 1036-40. 2008			
Study type	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**

Evidence level: n/a **Study type:**	**Funding sources:** **Conflict of Interests:** **Randomization:** **Blinding:** **Dropout rates:**	**Total no. patients:** **Recruiting Phase:** **Inclusion criteria:** **Exclusion criteria:**	**Interventions:** **Comparison:**
Notes:	Inkludiert in MA von Yu et al. 2022. Risk of Bias Assessment: Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies / Case control studies: 7 /9 stars. **Author's conclusion:**		
Outcome Measures/results	**Primary** **Secondary**	**Results:**	

Sharzehi, K. et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory or intolerant to conventional therapy. Can J Gastroenterol. 24. 588-92. 2010			
Study type	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**

Evidence level: n/a **Study type:**	**Funding sources:** **Conflict of Interests:** **Randomization:** **Blinding:** **Dropout rates:**	**Total no. patients:** **Recruiting Phase:** **Inclusion criteria:** **Exclusion criteria:**	**Interventions:** **Comparison:**
Notes:	Inkludiert in MA von Yu et al. 2022. Risk of Bias Assessment: Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies / Case control studies: 6 /9 stars. Downgrade due to 0 stars in comparability domain **Author's conclusion:**		
Outcome Measures/results	**Primary** **Secondary**	**Results:**	

Zachou, K. et al. A real-world study focused on the long-term efficacy of mycophenolate mofetil as first-line treatment of autoimmune hepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 43. 1035-47. 2016			
Study type	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**

Evidence level: n/a **Study type:**	**Funding sources:** **Conflict of Interests:** **Randomization:** **Blinding:** **Dropout rates:**	**Total no. patients:** **Recruiting Phase:** **Inclusion criteria:** **Exclusion criteria:**	**Interventions:** **Comparison:**
Notes:	Inkludiert in MA von Yu et al. 2022. Risk of Bias Assessment: Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies / Case control studies: 9 /9 stars. **Author's conclusion:**		
Outcome Measures/results	**Primary** **Secondary**	**Results:**	

2024 AILE Update PICO 3.5 NEU

P: PBC patient with inadequate response to UDCA, PBC patient with pruritus
I: UDCA+elafibranor

C: UDCA
O: Biochemical response OR Survival OR progression of fibrosis, improvement of pruritus

Inhalt: *1 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Kowdley, K. V. 2024		Multinational, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial

Cochrane Risk of Bias Tool 1 (RCT): *1 Bewertung(en)*

Kowdley, K. V. et al. Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med. 390. 795-805. 2024			
Population	**Intervention / Comparison**	**Outcomes/Results**	**Methodical Notes**
Evidence level: **Study type:** Multinational, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial **Number of Patients:** 161 **Recruiting Phase:** September 2020 through June 2022 **Inclusion Criteria:** Patients 18 to 75 years of age who had received a diagnosis of primary biliary cholangitis and had had an inadequate response to or unacceptable side effects with ursodeoxycholic acid. Alkaline phosphatase level at least 1.67 times the upper limit of the	**Intervention:** Elafibranor, at a dose of 80 mg once daily for at least 52 weeks (n = 108) Patients who were receiving a stable dose of ursodeoxycholic acid were permitted to continue this treatment throughout the trial **Comparison:** Placebo (n = 53)	**Primary:** biochemical response (defined as an alkaline phosphatase level of <1.67 times the upper limit of the normal range, with a reduction of ≥15% from baseline, and normal total bilirubin levels) at week 52 **Secondary:** normalization of the alkaline phosphatase level at week 52 and a change in pruritus intensity from baseline through week 52 and through week 24, as measured on the Worst Itch Numeric Rating Scale (WI-NRS; scores range from 0 [no itch] to 10 [worst itch imaginable]). **Results:** **Biochemical response at 52 weeks** Biochemical response was observed in a greater	**Funding Sources:** Supported by GENFIT and Ipsen **COI:** Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at NEJM.org. **Randomization:** **Blinding:** Double-blind study **Dropout Rate/ITT-Analysis:** ITT-analysis was performed, No drop-outs

normal range (ULN) (174 U per liter for women and 215 U per liter for men) and a total bilirubin level no more than 2 times the ULN (41 μmol per liter). **Exclusion Criteria:** Autoimmune hepatitis or primary biliary cirrhosis–autoimmune hepatitis overlap and evidence of clinically significant hepatic decompensation		percentage of patients in the elafibranor group than in the placebo group (55/108 (51%) vs. 2/53 (4%)) — a difference of 47 percentage points (95% confidence interval [CI], 32 to 57; P<0.001). **Normalization of Alkaline Phosphatase Level** Normalization of the alkaline phosphatase level at week 52 occurred in 15% of patients in the elafibranor group and in 0% of patients in the placebo group, for a difference of 15 percentage points (95% CI, 6 to 23; P=0.002). **Change from Baseline in WI-NRS Score** In patients with moderate-to-severe pruritus, the least-squares mean change in the WI-NRS score did not differ significantly between the elafibranor group and the placebo group from baseline through week 52 (−1.93 vs. −1.15; difference, −0.78; 95% CI, −1.99 to 0.42; P=0.20) and from baseline through week 24 (−1.60 vs. −1.26; difference, −0.34; 95% CI, −1.49 to 0.80) **Adverse events** Similar percentages of patients in the two groups had adverse events, adverse events considered to be related to the trial regimen, severe or serious adverse events, or adverse events leading to discontinuation of elafibranor or placebo. Any adverse events: Elafibranor 104/108, Placebo 48/53 Any severe adverse Elafibranor 12/108, Placebo 6/53 Adverse events that occurred more frequently with elafibranor than with placebo included abdominal pain, diarrhea, nausea, and vomiting. **Author's Conclusion:** Treatment with elafibranor resulted in significantly	**Notes:** Cochrane risk of bias tool (Rob)-1: 0 questions(s) were considered to be unclear risk of bias; 0 question(s) were considered to be high risk of bias Overall risk of bias: Low

		greater improvements in relevant biochemical indicators of cholestasis than placebo.	

2024 AILE Update PICO 3.6 NEU

P: PBC patient with inadequate response to UDCA, PBC patient with pruritus
I: UDCA+seladelpar
C: UDCA
O: Biochemical response OR Survival OR progression of fibrosis, Improvement of pruritus

Inhalt: *1 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Hirschfield, G. M. 2024		Randomized double-blind, placebo-controlled trial

Cochrane Risk of Bias Tool 1 (RCT): *1 Bewertung(en)*

Hirschfield, G. M. et al. A Phase 3 Trial of Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med. 390. 783-794. 2024			
Population	**Intervention / Comparison**	**Outcomes/Results**	**Methodical Notes**
Evidence level: **Study type:** Randomized double-blind, placebo-controlled trial **Number of Patients:**	**Intervention:** oral seladelpar at a dose of 10 mg daily for up to 12 months along with ursodeoxycholic acid, or without	**Primary:** biochemical response — an alkaline phosphatase level less than 1.67 times the ULN, with a decrease of 15% or more from baseline, and a total bilirubin level up to 1.0 times the ULN — at month 12.	**Funding Sources:** Supported by CymaBay Therapeutics. **COI:** Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at NEJM.org. **Randomization:**

193 **Recruiting Phase:** April 21, 2021 - August 11, 2023. **Inclusion Criteria:** Patients 18 to 75 years of age who had received a diagnosis of primary biliary cholangitis. Treatment with ursodeoxycholic acid for at least 12 months or a history of unacceptable side effects with ursodeoxycholic acid (last dose, >3 months before screening), an alkaline phosphatase level of at least 1.67 times the upper limit of the normal range (ULN), aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) levels up to 3 times the ULN, a total bilirubin level up to 2 times the ULN, an estimated glomerular filtration rate of more than 45 ml per minute per 1.73 m2 , an international normalized ratio of less than 1.1 times the ULN, and a platelet count of at least 100,000 per cubic millimeter. **Exclusion Criteria:** advanced primary biliary cholangitis (an albumin level below the lower limit of the normal range and a total bilirubin level above the ULN),23 hepatic decompensation, and any other chronic liver disease.	ursodeoxycholic acid (n = 128) (93.8% received ursodeoxycholic acid as standard-of-care background therapy). **Comparison:** matching placebo along with ursodeoxycholic acid, or without ursodeoxycholic acid (n = 65)	**Secondary:** normalization of the alkaline phosphatase level (≤1.0 times the ULN) at month 12 and a change from baseline in the weekly mean pruritus NRS score at month 6 among patients with moderate-to-severe pruritus (NRS ≥4) at baseline **Results:** 93.8% received ursodeoxycholic acid as standard-of-care background therapy. **Biochemical response** A greater percentage of the patients in the seladelpar group than in the placebo group had a biochemical response (79/128 (61.7%) vs. 13/65 (20.0%); difference, 41.7 percentage points; 95% confidence interval [CI], 27.7 to 53.4, P<0.001). Results appeared to be generally consistent among patients with and those without cirrhosis and among patients who received seladelpar alone and those who received seladelpar with ursodeoxycholic acid. **Normalization of the alkaline phosphatase level** Normalization of the alkaline phosphatase level for seladelpar than placebo (32/128 (25.0%) vs. 0/65 (0%); difference, 25.0 percentage points; 95% CI, 18.3 to 33.2, P<0.001). **Bilirubin level, ALT level, AST level** The total bilirubin level appeared to remain stable through month 12 in both groups. The percentage of patients with a normal ALT level at month 12 also appeared to be	Randomization was performed centrally through an interactive online response system, with stratification according to the baseline alkaline phosphatase level (<350 or ≥350 U per liter) and the pruritus numerical rating scale (NRS) score24 (<4 or ≥4, with scores on the NRS ranging from 0 [no itch] to 10 [worst itch imaginable]). **Blinding:** Double-blind **Dropout Rate/ITT-Analysis:** 174 patients (90.2%) completed the trial; 11 (8.6%) who received seladelpar and 8 (12.3%) who received placebo withdrew from the trial. ITT-analysis performed. **Notes:** Cochrane risk of bias tool (Rob)-1: 0 questions(s) were considered to be unclear risk of bias; 0 question(s) were considered to be high risk of bias Overall risk of bias: Low

		greater with seladelpar than with placebo (56.3% vs. 25.0%; least-squares mean difference, 31.3 percentage points; 95% CI, 11.6 to 47.8). Levels of AST and direct and indirect bilirubin appeared to remain stable in both groups through month 12. Reductions in levels of γ-glutamyltransferase and 5′-nucleotidase appeared to be greater with seladelpar than with placebo. **Pruritus** **Patients with a Baseline Pruritus NRS Score ≥4 (n= 72)** Seladelpar resulted in a greater reduction in the score on the pruritus numerical rating scale than placebo (least-squares mean change from baseline, −3.2 vs. −1.7; least-squares mean difference, −1.5; 95% CI, −2.5 to −0.5, P=0.005). **Overall population (n= 193)** The change in the pruritus NRS score from baseline to month 6 was −1.3 points in the seladelpar group and −0.4 points in the placebo group (least-squares mean difference, −0.9 points; 95% CI, −1.4 to −0.5). Among patients with moderate-to-severe pruritus at baseline as well as in the overall population, reduction in itch from baseline to month 12, as measured by the 5-D itch total score and in all individual domains	

		except direction, appeared to be greater in patients who were treated with seladelpar than in patients who received placebo. Similar findings were observed for PBC-40 quality-of-life questionnaire scores. **Fibrosis** No meaningful changes in liver stiffness or enhanced-liver-fibrosis scores were observed at month 12. Liver stiffness by transient elastography Mean±SD change from baseline, kPa: Placebo (n= 55 patients): 1.34±7.56 Seladelpar (n= 96 patients): 0.24±4.39 Enhanced liver fibrosis score Mean±SD change from baseline Placebo (n= 57 patients): -0.002±0.56 Seladelpar (n= 113 patients): 0.06±0.60 **Adverse events** Adverse events were reported in 86.7% of the patients in the seladelpar group and in 84.6% in the placebo group, and serious adverse events in 7.0% and 6.2%, respectively. Adverse events that were reported more often in the seladelpar group than in the placebo group (i.e., with a between-group difference of >1 percentage points) included Covid-19 (18.0% vs. 15.4%), headache (7.8% vs. 3.1%), abdominal pain (7.0% vs. 1.5%), nausea (6.2% vs. 4.6%), and abdominal distention (6.2% vs. 3.1%); these were mild or moderate in severity	

		and did not result in discontinuation of seladelpar or placebo **Author's Conclusion:** In this trial involving patients with primary biliary cholangitis, the percentage of patients who had a biochemical response and alkaline phosphatase normalization was significantly greater with seladelpar than with placebo. Seladelpar also significantly reduced pruritus among patients who had moderate-to-severe pruritus at baseline. The incidence and severity of adverse events were similar in the two groups	

2024 AILE Update PICO 3.7 NEU

P: PBC patient with pruritus
I: Linerixibat
C: Off Label treatments / SOC
O: Improvement of pruritus

Inhalt: *1 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Levy, C. 2023		Phase 2b, multicenter, randomized, parallel-group study

Cochrane Risk of Bias Tool 1 (RCT): *1 Bewertung(en)*

Levy, C. et al. GLIMMER: A Randomized Phase 2b Dose-Ranging Trial of Linerixibat in Primary Biliary Cholangitis Patients With Pruritus. Clin Gastroenterol Hepatol. 21. 1902-1912 e13. 2023			
Population	**Intervention / Comparison**	**Outcomes/Results**	**Methodical Notes**
Evidence level: **Study type:** Phase 2b, multicenter, randomized, parallel-group study **Number of Patients:** 147 **Recruiting Phase:** January 11, 2017 to April 15, 2020 **Inclusion Criteria:** GLIMMER recruited patients aged 18–80 years with proven PBC and cholestatic pruritus. Patients had moderate-to-severe pruritus on entry to the single-blind placebo run-in (defined as ≥4 on a 0–10 NRS); patients with a score of ≥3 at week 4 were included in the main study period. Stable doses of UDCA, guideline-supported antipruritic therapies (excluding bile acid binding resins), and antihistamines were permitted **Exclusion Criteria:** Screening total bilirubin >2 × ULN. Total bilirubin >2 × ULN was acceptable if bilirubin was fractionated and direct bilirubin <35%; Screening alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) >6 ×	**Intervention:** Linerixibat (once daily: 20 mg n = 16; 90 mg, n = 23; 180 mg n = 27; twice daily: 40 mg n = 23; 90 mg n = 22). for 12 weeks followed by matching placebo for 4 weeks. **Comparison:** Placebo (n = 36) for 16 weeks	**Primary:** dose-related changes in mean worst daily itch (MWDI) score after 12 weeks of treatment **Secondary:** Effects of linerixibat on HRQOL, symptoms, sleep, and fatigue were assessed using mean change from baseline at week 16 for all 6 domains of the PBC-40, 5-D itch scale, overall itch score (rated via a question on the NRS), and sleep and fatigue scores. **Results:** **Pruritus** Linerixibat groups exhibited ≥2-point mean reductions in MWDI from baseline at week 16; however, differences from placebo were not significant (P = .1106). Consequently, there was no evidence of a significant relationship between linerixibat dose and the primary endpoint, and dose linearity could not be confirmed in the ITT population. Post hoc analysis of change from baseline in monthly itch score over the treatment period (Phase 3 endpoint) showed significant differences between placebo and linerixibat 180 mg once daily (LS mean [95% CI] change, –0.9 [–1.76 to –0.03]; P = .0424),40 mg twice	**Funding Sources:** Funded by GSK (Study 201000; NCT02966834). GSK was involved in the study design and the collection, analysis, and interpretation of the data **COI:** Stated, see full text article. **Randomization:** Randomization was conducted using an Interactive Voice/Web Response System and implemented on the basis of a sequestered fixed randomization schedule **Blinding:** Double-blind trial **Dropout Rate/ITT-Analysis:** ITT analysis performed **Notes:** Cochrane risk of bias tool (Rob)-1: 1 questions(s) were considered to be unclear risk

ULN.; Screening estimated glomerular filtration rate <45 mL/min/1.73 m2 based on the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; History or presence of hepatic decompensation (eg, variceal bleeds, encephalopathy, or ascites); Presence of actively replicating viral hepatitis B or C infection and/or confirmed hepatocellular carcinoma or biliary cancer.; Current diarrhea; Current symptomatic cholelithiasis or inflammatory gall bladder disease. Patients with history of cholecystectomy ≥3 months before screening were eligible for enrollment; Any current medical condition (eg, psychiatric disorder, senility, or dementia) that could affect ability to comply with the protocol-specified procedures; Initiation or increase in dose of colchicine, methotrexate, azathioprine, or systemic corticosteroids in the 2 months before screening. If a change in dose in any of these medications was anticipated during the study, the patient was required to be excluded; Initiation or increase in dose of bezafibrate or fenofibrate at any time during the 3 months before screening. Patients could join the study on stable doses of these medications, but no change or discontinuation was permitted until completion of the main study period; Initiation or increase in dose of any of the following in the 8 weeks before screening: rifampin, naltrexone, naloxone, nalfurafine, or sertraline. Patients could join the study on stable or decreased doses of these medications, but no change in dose was permitted until completion of the main study period; Patients were required to discontinue		(–1.16 [–2.05 to –0.28]; P = .0105) and 90 mg twice daily (–0.95 [–1.85 to –0.06]; P = .0370) . A significant relationship between total daily dose and response was observed post hoc in the per protocol population (P = .0542). **Adverse events** AEs occurred in 67% of patients in the placebo group and 69%–93% of patients in the linerixibat groups (Table 2); the most common were diarrhea (11% for placebo, 38%–68% for linerixibat) and abdominal pain (8% for placebo, 9%–30% for linerixibat), which were more frequently observed at higher linerixibat doses. There was 1 on-treatment serious AE and 2 posttreatment serious AEs not considered to be related to linerixibat. There were no deaths during the study. **Author's Conclusion:** Linerixibat effect on itch was not significantly different versus placebo in the primary intent-totreat analysis but was associated with a significant dose-dependent reduction in itch in the per protocol population. A well-tolerated dose was identified for Phase 3 investigation for cholestatic pruritus in PBC.	of bias; 0 question(s) were considered to be high risk of bias Overall risk of bias: Low

use of cholestyramine, colesevelam, colestipol, or colestimide before the start of the initial study period (no later than day –2). These drugs could be administered after completion of the main study period if clinically indicated; Obeticholic acid use had to be discontinued at least 8 weeks before the start of the initial study period and could not be restarted until after the end of the study; Administration of any other ileal bile acid transporter inhibitor in the 3 months before screening; Enrollment or participation within the 8 weeks before start of the initial study period, in any other clinical study involving an investigational study treatment; QT interval (corrected [QTc]) >480 msec.; History of sensitivity to the study treatment or components thereof, or a history of drug or any other allergy; History of regular alcohol consumption within 6 months of the study defined as an average weekly intake of >21 units for men or >14 units for women.			

2024 AILE Update PICO 4.1

PSC patients
Intervention: Endoscopy (balloon dilatation or stenting)
Comparison: No treatment
Outcome: Transplant-free survival OR progression of fibrosis, Normalization of cholestatic liver enzymes AND/OR Alkaline Phosphatase AND/OR Bilirubin AND/OR GGT

Inhalt: *3 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp

Eaton, John E 2022	n/a	Retrospective cohort study
Han, S. 2022	n/a	Retrospective cohort study
Rupp, Christian 2019	n/a	Retrospective cohort study

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: *3 Bewertung(en)*

Eaton, John E. Predictors of Jaundice Resolution and Survival After Endoscopic Treatment of Primary Sclerosing Cholangitis. Hepatology communications. 6. . 2022			
Study type	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a **Study type:** Retrospective cohort study	**Funding sources:** Supported by the Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic (to M.T.). **Conflict of Interests:** Stated, see full text **Randomization:** / **Blinding:** /	**Total no. patients:** derivation cohort n = 124, validation cohort n = 102 **Recruiting Phase:** October 23, 1990, and December 5, 2018 **Inclusion criteria:** All patients with PSC undergoing ERCP at MCR between October 23, 1990, and December 5, 2018, were identified from clinical databases, and medical records were reviewed. Patients with jaundice were included in the derivation set if their first ERCP for treatment of jaundice (index ERCP) was performed at MCR	**Interventions:** Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) (endoscopic biliary balloon dilation and/or stent placement) **Comparison:** The validation cohort comprised all eligible patients with PSC undergoing endoscopic treatment of jaundice at Sheila Sherlock Liver Centre, Royal Free Hospital, University College London Institute of Liver and Digestive Health, London, United Kingdom; University Hospital of Heidelberg, Heidelberg, Germany; and Amsterdam Universitair Medische Centra, from December 5, 2018, moving backward in time as far as local databases allowed. The same inclusion and

	Dropout rates: /	**Exclusion criteria:** CCA was diagnosed before or during the index episode of care or if they had previously undergone biliary tract surgery (other than cholecystectomy)	exclusion criteria were applied to both the derivation (MCR) and validation sets.
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 7 /9 stars. **Author's conclusion:** Resolution of jaundice after endoscopic treatment of biliary strictures is associated with longer transplant-free survival of patients with PSC. The likelihood of resolution is affected by demographic, hepatic, and biliary variables and can be predicted using noninvasive data. These findings may refine the use of ERCP in patients with jaundice with PSC.		
Outcome Measures/results	**Primary** jaundice resolution in the 60 days after the episode of care, recurrence of jaundice, liver transplantation or death, normalization of serum bilirubin **Secondary**	**Results:** Median follow-up was 4.8 years **Resolution of jaundice** Jaundice resolved after endoscopic therapy in 52% (n = 64) of the derivation cohort and 72% (n = 73) of the validation cohort (P = 0.002). Four independent predictors of jaundice resolution: -lower MRS (P = 0.025; odds ratio [OR], 0.58; 95% confidence interval [CI], 0.36-0.93 for every 1-point increase) -older age at the time of index ERCP (P = 0.048; OR, 1.03; 95% CI, 1.00-1.07 for every 1-year increase) -extrahepatic location of most advanced stricture (P = .011; OR, 3.13; 95% CI, 1.30-7.56) -shorter time between jaundice onset and the index ERCP (P = 0.059; OR, 0.59; 95% CI, 0.34-1.02 for every 1-year increase). **Recurrence of jaundice** Among the 62 derivation cohort subjects who experienced jaundice resolution, jaundice recurred in 43, with cumulative incidences of 20%, 46%, 59%, 71%, and 87% after 1, 2, 3, 5, and 10 years, respectively. Six factors associated with recurrence of jaundice:	

		-younger age (P = 0.004; hazard ratio [HR], 0.96; 95% CI, 0.94-0.99 for every 1-year increase) - longer duration of PSC before the index ERCP (P = 0.003; HR, 1.08; 95% CI, 1.03-1.13 for every 1-year increase), -higher MRS (P = 0.001; HR, 2.42; 95% CI, 1.42-4.13 for every 1-point increase) -lower total serum bilirubin before the index ERCP (P = 0.007; HR, 0.87; 95% CI, 0.78-0.96 for every 1 mg/dL increase), -incomplete visualization of intrahepatic ducts during index ERCP (P = 0.003; HR, 4.34; 95% CI, 1.63-11.49), -complete ductal drainage after ERCP (P = 0.025; HR, 2.26; 95% CI, 1.11-4.60). **Liver transplantation or death** During follow-up, 59 derivation cohort patients died (n = 19) or had a liver transplant (n = 40). The cumulative incidence of death or liver transplant was 11%, 25%, 37%, 57%, and 74% after 1, 2, 3, 5, and 10 years, respectively. During follow-up, 56 validation cohort patients died (n = 19) or had a liver transplant (n = 37). Multivariable analysis identified three variables independently associated with death or transplant, -higher MRS at the time of index ERCP (P < 0.0001; HR, 2.33; 95% CI, 1.73- 3.13 for every 1-point increase) -lower total serum bilirubin before the index ERCP (P = 0.031; HR, 0.91; 95% CI, 0.84-0.99 for every 1 mg/dL increase) -persistence of jaundice after endoscopic therapy (P = 0.003; HR, 2.30; 95% CI, 1.32-4.01). **Normalization of serum bilirubin** Only 23 derivation cohort subjects achieved a normal serum bilirubin concentration following endoscopic therapy (18.5%). **Adverse events** As retrospectively assessed, adverse events likely due to ERCP included pancreatitis (six), pain requiring hospitalization (two), ductal contrast extravasation (one), and bacterial cholangitis or sepsis (three).
Han, S. et al. Benefit of endoscopic stenting for dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. Endosc Int Open. 10. E1163-E1168. 2022		

Study type	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a **Study type:** Retrospective cohort study	**Funding sources:** n.s. **Conflict of Interests:** nothing to declare. **Randomization:** n.a. **Blinding:** n.s. **Dropout rates:** n.a.	**Total no. patients:** 188 patients with PSC were screened; 169 patients were included in final analysis: - 115 received both baloon dilatation and stenting - 54 received ballon dilatation. **Recruiting Phase:** January, 2006 to June, 2015 **Inclusion criteria:** - Patients with PSC who received an ERCP and were found to have a DS (dominant stricture) - A minimum of one-year follow-up **Exclusion criteria:** - patients who received percutaneous interventions prior to endoscopic therapy and those who developed recurrent PSC after liver transplantation. - patients found during index ERCP to have a malignant stricture	**Interventions:** **stenting cohort** included patients treated with both dilation and stent placement Decision to dilate alone or place a stent in addition to dilating was made per the discretion of the endoscopist. However stenting was typically performed for patients presenting with jaundice and when a persistent waist was seen during balloon dilation and balloon sweeping was met with resistance even after dilation. **Comparison:** **dilation cohort** consisted of patients who were treated with dilation alone. Dilation alone was typically performed when the fluoroscopically-visible “waist” at the stricture resolved with dilation and contrast upstream of the stenosis easily drained.
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 9 /9 stars. **Author's conclusion:**		

	Despite a higher Mayo Risk Score in the stenting group, there was no difference in transplantation-free survival between patients managed with stenting vs. dilation alone. Stenting, therefore, may offer benefit in patients with advanced PSC and DS.	
Outcome Measures/results	**Primary** **Liver transplantation-free survival** defined as time from ERCP to receipt of transplantation Patients were referred for liver transplantation once their Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score was ≥ 15, they developed recurrent or refractory cholangitis, and/or developed intractable pruritus. **Secondary** Clinical success (defined as improvement in symptoms and liver function tests), development of cholangitis, and adverse events (AE)s	**Results:** **Baseline characteristics:** no significant baseline differences between the two cohorts in terms of demographic variables. But significant differences regarding - Mayo PSC Risk Score: Dilation: 0.93 ± 1.2, Stent & Dil. 1.80 ± 1.1, p<0.001 - and Mayo risk stratification - cholangitis: Dilation: 1.9% (n=1), Stent & Dil. 22.6% (n=26) Liver transplantation-free survival: - stenting and dilation cohort: 54 (46.9 %) underwent transplantation - dilation alone cohort, 15 (27.8 %). Transplantation rate of 68 (95 % CI: 5.2–8.8) per 100 person-years in the - stenting and dilation cohort: 68 (95 % CI: 5.2–8.8) per 100 person-years - dilation alone cohort: 3.7 (95 % CI: 2.1–6.0) per 100 person-years Time to transplantation between the two cohorts - 3.4 years in stenting and dilation cohort vs. - 3.3 years in dilation alone cohort in those who received transplantation. Multivariate analysis: dilation alone: **aHR: 0.67 [95% CI: 0.33–1.32]** p=0.25 Other risk factors: - MELD score aHR: 1.06, 95 % CI: 1.0–1.11, p=0.04 - Age aHR: 0.97, 95 % CI: 0.95–0.99, p=0.004 **Secondary outcomes:** - stent & dilation significantly greater improvement (2.5 ± 3.9 mg/dL) in **bilirubin levels** one month after the procedure vs. dil. (0.8 ± 2.5).

		- clinical success: 92.2 % in the stent & dilation vs. 96.3 % dil. - stricture recurrence occurred: stent & dilation 7.3 % (n = 9) vs. dil. 3.1 % - Cholangiocarcinoma developed in stent & dilation 17 (14.8 %) vs 9 (16.7%) dil. Adverse events: The stenting and dilation arm had a significantly higher rate of AEs (33.1 %) compared to the dilation alone cohort with stent occlusion resulting in cholangitis (21.8 %) representing the vast majority of AEs in the stenting cohort. There was no difference in post-ERCP pancreatitis between the two cohorts (8.1 % in stenting and dilation cohort vs. 9.4 % in dilation alone cohort).	

Rupp, Christian. Effect of scheduled endoscopic dilatation of dominant strictures on outcome in patients with primary sclerosing cholangitis. Gut. 68. . 2019			
Study type	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a **Study type:** Retrospective cohort study	**Funding sources:** The study was supported by a grant from 'Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)' to CR (RU 1936/1-2) and DNG (GO 1971/1-2). **Conflict of Interests:** None declared. **Randomization:** / **Blinding:** /	**Total no. patients:** 286 **Recruiting Phase:** May 1987 through January 2017 **Inclusion criteria:** patients with confirmed PSC were considered for inclusion in the study **Exclusion criteria:** advanced-stage PSC at first visit, malignancies at the first	**Interventions:** scheduled endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) all new patients with PSC had been offered scheduled ERCP with dilatation of a DS if diagnosed; the latter was repeated at defined intervals until morphological resolution, independent of clinical symptoms (treatment group) (n = 133) **Comparison:** on-demand endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). Patients who refused participation were clinically evaluated annually

	Dropout rates: Fifteen patients were lost to follow-up	visit, diagnosis of PSC was not confirmed.	and received endoscopic treatment only on demand (control group) (n = 153)
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 8 /9 stars. **Author's conclusion:** In our large retrospective study, regular ERCP with endoscopic balloon dilatation significantly benefits patients with PSC with DS, diagnosed both at initial presentation and during surveillance, even if asymptomatic. Further studies have to find out how to best identify stricture patients non-invasively		
Outcome Measures/results	**Primary** transplantation-free survival **Secondary** overall survival, bacterial cholangitis episodes, hepatic decompensation of liver cirrhosis and endoscopy-related adverse events	**Results:** Mean follow-up of 9.9 years **Transplant-free survival** Patients in the scheduled group had significantly longer transplantation-free survival compared with patients in the on-demand group (5-year survival rate: 84% vs 67%; 10-year survival rate: 69% vs 50%; 20-year survival rate: 40% vs 25%). Analysis of time to event (event defined as transplantation or death) showed significant difference between both groups (17.9 vs 15.2 years; log-rank: p=0.008) However, the benefit of scheduled ERCP was significant only in patients with the initial (17.1%) or later (45.5%) diagnosis of a DS (17.8 vs 11.1 years; log-rank: p<0.001). IBD (p=0.03), DS (p=0.006), higher Mayo Risk Score (p=0.02) and non-adherence to scheduled endoscopy (p=0.005) were independently associated with transplantation-free survival. **Survival** When considering only death as endpoint superior survival was found for the scheduled group in the entire study cohort and the subgroup of patients with DS (entire cohort: 28.3 vs 21.9 years; log-rank: p=0.001; DS at first diagnosis: 28.3 vs 18.2 years; log-rank: p<0.001) **Complications** Complications calculated per patient included post-ERCP pancreatitis (13 occurrences in 11 patients, 3.8%, treated by conservative routine measures), bacterial cholangitis (eight	

		occurrences in five patients; 1.8%) and bile duct perforation (one occurrence in one patient; 0.3%). We could not detect any difference between the scheduled and on-demand groups concerning complication rates.

2024 AILE Update PICO 4.5

Population: PSC patient with PSC-associated colitis
Intervention: Colonoscopy for the screening of colorectal cancer
Comparison: No screening
Outcome: Colorectal cancer-associated mortality

Inhalt: *2 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Das, T. S. 2024	n/a	Retrospective cohort study
Jamil, O. K. 2023	n/a	Case-Control Study

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Case Control: *1 Bewertung(en)*

Jamil, O. K. et al. Inflammation in the proximal colon is a risk factor for the development of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease patients with primary sclerosing cholangitis. Therap Adv Gastroenterol. 16. 17562848231184985. 2023			
Study type	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**

<table>
<tr>
<td>Evidence level:
n/a
Study type:
Case-Control Study</td>
<td>Funding sources:
The authors disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This project was funded in part by PSC Partners Canada, the Leona Helmsley Foundation, and the NIH (2P30DK042086-31 and 5F30DK121470-03).

Conflict of Interests:
Stated, see full text

Randomization:
/

Blinding:
/

Dropout rates:
/</td>
<td>Total no. patients:
72

Patient characteristics:
1997 to 2019

Inclusion criteria:
patients with PSC-IBD with encounters for colonoscopy procedures between 1997 and 2019.

Exclusion criteria:
Patients who underwent only one colonoscopy at our institution as well as those who had CRN detected either prior to their first colonoscopy at our institution or at the time of their first colonoscopy at our institution were excluded from the analysis.</td>
<td>Interventions:
Cases: PSC-IBD patients who developed colorectal neoplasia (n = 13)

Comparison:
Controls: PSC-IBD patients who did not developed neoplasia (n = 59)</td>
</tr>
<tr>
<td>Notes:</td>
<td colspan="3">Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Case control studies: 7 /9 stars.
Downgrade due to 0 stars in comparability domain

Author's conclusion:
Endoscopic and histologic inflammation in the proximal colon are risk factors for CRN in patients with PSC-IBD. PSC-IBD patients frequently have subclinical inflammation, and these findings support the practice of regular assessment of disease activity and random biopsy of inflamed and uninflamed areas in patients with PSC with the goal of reducing inflammation to prevent the development of CRN.</td>
</tr>
<tr>
<td>Outcome Measures/results</td>
<td>Primary
Risk factors for incidence of CRC

Secondary
/</td>
<td colspan="2">Results:
Risk factors for CRC

<u>Inflammation prior to the diagnosis of neoplasia</u></td>
</tr>
</table>

		When comparing mean inflammatory scores from endoscopic exams prior to the development of neoplasia in the cases to controls, the cases were found to have significantly more endoscopic inflammation in the right colon ($p<0.001$). There were no statistically significant differences between controls and cases in endoscopic severity in the left colon or rectum. Mean histologic inflammation was also significantly higher in cases than in controls prior to the diagnosis of neoplasia in both the right ($p<0.001$) and left colon ($p=0.03$). Mean endoscopic and histologic inflammation in the segment of the colon that subsequently harbored neoplasia was also compared to inflammatory scores in the same segment in the control group. The cases with lesions in the right colon had significantly more endoscopic and histologic inflammation than controls in the right colon ($p<0.001$). Severity of endoscopic and histologic inflammation did not differ in the left colon in patients who subsequently developed neoplasia in this segment compared to controls. Patients with lesions in the rectum were found to have no difference in endoscopic inflammation in the rectum prior to developing neoplasia but had significantly more histologic inflammation ($p=0.003$) <u>Inflammation at the time of neoplasia diagnosis</u> There was no significant difference in endoscopic ($p=0.112$) or histologic ($p=0.665$) inflammation at the time of neoplasia in cases when compared to prior exams. At the time neoplasia was diagnosed, however, there was more endoscopic inflammation in the segment of the colon with the dysplastic lesion compared to the other segments of the colon during the same examination ($p=0.018$). <u>Time to neoplasia</u> Having moderate or severe endoscopic ($p=0.02$) or histologic ($p=0.04$) inflammation was associated with a higher probability of developing neoplasia.

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: *1 Bewertung(en)*

Das, T. S. et al. Risk of colorectal cancer in patients with primary sclerosing cholangitis and concomitant inflammatory bowel disease compared with primary sclerosing cholangitis only. Hepatol Res. . . 2024

Study type	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a **Study type:** Retrospective cohort study	**Funding sources:** None **Conflict of Interests:** Stated, see article **Randomization:** / **Blinding:** / **Dropout rates:** /	**Total no. patients:** 140 **Recruiting Phase:** January 1, 1986 to January 6, 2023 **Inclusion criteria:** patients diagnosed with PSC preceding IBD (PSC–IBD) and PSC-only before January 6, 2023 from a large, tertiary, academic medical center. Patients were included if their most recent colonoscopy or time of CRC diagnosis followed PSC diagnosis, as well as IBD diagnosis for patients diagnosed with both PSC and IBD. Patients were included in the general NYU Langone population if they were not diagnosed with PSC or IBD between January 1, 1986 and January 6, 2023, and had at least one colonoscopy during this same timeframe **Exclusion criteria:** We excluded adults with IBD diagnosed before PSC or at the same time as PSC to reduce IBD's impact on CRC risk.	**Interventions:** Exposure: PSC + IBD (n = 30) **Comparison:** PSC only (n = 110) and General population (NYU Langone population)
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 8 /9 stars. **Author's conclusion:** Our study revealed a significantly heightened CRC risk in PSC–IBD patients compared with those with PSC-only. Importantly, individuals with PSC- only also face a greater CRC risk compared with the general population. Individuals with PSC-alone may require extended screening and surveillance colonoscopy intervals compared with those with PSC–IBD, yet still require more frequent monitoring than screening guidelines recommend for the general population.		

Outcome Measures/results	**Primary** Incidence of colorectal cancer (CRC) **Secondary** /	**Results:** **Risk of colorectal cancer** Among all patients, there was a total of nine (6.4%) CRCs diagnosed during follow-up (2 in the PSC-only group and 7 in the PSC–IBD group). The results of the Kaplan–Meier analysis show a **significantly increased cumulative incidence of CRC diagnosis in patients with PSC–IBD compared with patients with PSC-only (23.3% vs. 1.8% log-rank p < 0.01).** The 5-, 10- and 20-year cumulative incidence of CRC among patients with PSC-only were 0.0%, 13.0%, and 13.0% respectively. The 5- and 10- year cumulative incidence of CRC among patients with PSC–IBD were 19.1% and 40.0%, respectively. O**n both the unadjusted and adjusted Cox proportional hazards analysis, the presence of PSC and IBD was significantly associated with increased risk of CRC (adjHR 21.52, 95% CI 3.11, 148.76).** **Incidence rate ratios (IRR) showed significantly higher rates of CRC among the PSC–IBD cohort compared with the PSC-only cohort within 10 years (IRR 11.1, 95% CI 2.0, 112.2), 20 years (IRR 13.5, 95% CI 2.6, 133.2), and all-time following diagnosis (IRR 13.7, 95% CI 2.6, 135.5).** **For both the PSC-only cohort (SIR 9.2, 95% CI 1.1, 33.2) and all PSC-only + PSC–IBD patients (SIR 36.4, 95% CI 16.6, 69.1), the risk of CRC was significantly elevated compared with the standard NYU Langone.** Both the estimated 10-year (SIR 10.4, 95% CI 1.2, 37.7) and 20-year (SIR 9.3, 95% CI 1.1, 33.7) risks of CRC in the PSC-only group were significantly elevated when compared with the standard NYU Langone population.

2024 AILE Update PICO 5.1

Population: Pregnant woman OR Pregnant AIH patient
Intervention: Azathioprine
Comparison: No Azathoprine
Outcome: Rate of prematurity OR gestational diabetes OR birth weight OR miscarriage OR teratogenicity

Inhalt: *2 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Fischer, S. E. 2023	n/a	Retrospective cohort study
Kilani, Y. 2023	n/a	Retrospective cohort study

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: *2 Bewertung(en)*

Fischer, S. E. et al. Importance of complete response for outcomes of pregnancy in patients with autoimmune hepatitis. Liver Int. 43. 855-864. 2023			
Study type	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a **Study type:** Retrospective cohort study	**Funding sources:** **Conflict of Interests:** All authors report no potential conflicts of interest relevant to the manuscript. **Randomization:** / **Blinding:** / **Dropout rates:** /	**Total no. patients:** 50 women, 97 pregnancies **Recruiting Phase:** **Inclusion criteria:** Data on women with pregnancy and AIH were extracted from electronic patient medical records from the last two decades (Leiden University Medical Center (LUMC) in collaboration with 10 other participating hospitals from the Dutch AIH Study Group (total five university and six general hospitals). All women had to meet the criteria of definite AIH according to the International AIH Group's simplified diagnostic criteria	**Interventions:** use of immunosuppressive medication (overall n = 97) <u>monotherapy</u> prednisone: n = 5 (5.2%) thiopurine: n = 28 (28.9%) budesonide: n = 2 (2.1%) <u>combination therapy</u> prednisolone + thiopurine n = 39

		Exclusion criteria: Patients younger than 18 years or after liver transplantation before conception were excluded.	(40.2%) budesonide + thiopurine n = 6 (6.2%) prednisolone + budesonide n = 2 (2.1%) tacrolimus n = 1 (1%) **Comparison:** no use of immunosuppressive medication (n = 14)
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 7 /9 stars. **Author's conclusion:** Pregnancy in AIH is related to an increased incidence of maternal and fetal/neonatal complications; in most cases, outcome is good. Incomplete biochemical response at conception or relapse in the year before conception are risk factors for gestational and post-partum relapses, for hypertensive disorders and for ICP. Cirrhosis was a risk factor for miscarriages.		
Outcome Measures/results	**Primary** adverse maternal outcomes: pregnancy-induced hypertension (PIH), pre-eclampsia (PE), eclampsia, haemolysis elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) syndrome, intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP), gestational and/or post-partum relapses of AIH, gestational diabetes, preterm delivery, loss of remission (LOR)/ complete biochemical response, decompensation of cirrhosis or other complications during delivery. Miscarriage and termination of pregnancy were also reported.	**Results:** **Gestational diabetes** <u>Usage of immunosuppressive medication</u> None vs. Combination therapy: OR 2.857 (95% CI 0.34 to 20.47), p = 0.30 Monotherapy vs. Combination therapy: OR 1.667 (95% CI 0.34 to 8.18), p = .53 **Miscarriage** <u>Usage of immunosuppressive medication</u> None vs. Combination therapy: OR 0.786 (95% CI 0.28 to 3.35), p = 0.74 Monotherapy vs. Combination therapy: OR 0.136 (95% CI 1.14* to 1.31), p = 0.14	

	Secondary adverse fetal/neonatal outcomes: gestational age at birth, birth weight, Appearance-Pulse- Grimace- Activity-Respiration (APGAR) scores at 1, 5 and 10 min after birth,19 congenital malformations and infections and hospital admission after birth.	**Preterm birth** Usage of immunosuppressive medication None vs. Combination therapy: OR 0.391 (95% CI 0.04 to 3.62), p = 0.41 Monotherapy vs. Combination therapy: OR 1.042 (95% CI 0.32 to 3.35), p = 0.95 *1.14 dürfte nicht korrekt sein, da der p-Wert sonst signifikant wäre, passt auch nicht zum OR. Hier muss in der Publikation ein Fehler vorliegen. **Cirrhosis as risk factor for miscarriage** Cirrhosis was found to be a risk factor for miscarriages (OR: 3.617, CI: 1.13–11.54). No other correlations between the presence of cirrhosis and adverse outcomes for both mother and child were observed.

Kilani, Y. et al. Autoimmune Hepatitis and Obstetrical Outcomes: A Nationwide Assessment. Dig Dis Sci. 68. 4389-4397. 2023			
Study type	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a **Study type:** Retrospective cohort study	**Funding sources:** There was no explicit support or funding for this research. **Conflict of Interests:** The authors declare no competing interests. **Randomization:** / **Blinding:**	**Total no. patients:** 19,392,328 **Recruiting Phase:** 2016 to 2020 **Inclusion criteria:** inpatient hospital admissions of pregnant women ≥ 18 years old who had secondary diagnoses of autoimmune hepatitis (AIH), other	**Interventions:** Exposure: Pregnant females with a diagnosis with AIH (n = 1095) **Comparison:** Pregnant females with or without other chronic liver diseases (patients with chronic liver diseases n = 179.655, patients without

	/ **Dropout rates:** /	CLD, or no CLD, spanning from the years 2016 to 2020. **Exclusion criteria:** patients below 18 years of age, records with combined codes for AIH and CLD were excluded from this study	chronic liver diseases n = 19.206.696)
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 8 /9 stars. **Author's conclusion:** Our study reinforces the association of AIH with adverse obstetrical outcomes (e.g., preterm delivery), however, we found that there is no difference in GDM and hypertensive complications, as suggested in prior studies. Therefore, further investigations are needed to clarify the association between AIH and these obstetrical complications.		
Outcome Measures/results	**Primary** mortality among adult pregnant females with secondary diagnoses of autoimmune hepatitis (AIH) and other chronic liver diseases (CLD), in comparison to those without underlying CLD **Secondary** included length of stay (LOS), total hospital charges (THC), and obstetrical complications, such as GDM, hypertensive complications (including preeclampsia, eclampsia, hemolysis, and elevated liver enzymes, and low platelet syndrome (HELLP)), preterm delivery, and postpartum hemorrhage (PPH)	**Results:** **Mortality** No mortality was observed among individuals with AIH. **Preterm delivery** When comparing hospitalized individuals with AIH to those with CLD, we found no significant difference in the odds of preterm delivery (AIH: 8% vs. CLD: 8%, aOR = 1.27, 95%CI: 0.74 – 2.17). When compared to individuals without CLD, AIH was associated with 82% increase in the odds of preterm delivery (AIH: 8% vs. Without CLD: 5%, adjusted Odds Ratio = 1.82, 95%CI: 1.06 – 3.14). **Gestational diabetes (GDM)** When comparing hospitalized individuals with AIH to those with CLD, we found no significant difference in the odds of GDM (AIH: 13% vs. CLD: 9%,	

		adjusted Odds ratio (aOR) = 0.89, 95%CI: 0.37 – 2.17). Furthermore, there was no significant difference in GDM compared to individuals without CLD: (AIH: 13% vs. Without CLD: 8%, aOR = 1.83, 95%CI: 0.98 – 3.43) **Hypertensive complications** When comparing hospitalized individuals with AIH to those with CLD, we found no significant difference in the odds of hypertensive complications (AIH: 8% vs. CLD: 7%, aOR = 0.88, 95%CI: 0.48 – 1.60). There was also no significant difference in hypertensive complications compared to individuals without CLD: (AIH: 8% vs. Without CLD: 6%, aOR = 1.07, 95%CI: 0.58 – 1.97) **Postpartum hemorrhage (PPH)** When comparing hospitalized individuals with AIH to those with CLD, we found no significant difference in the odds of PPH (AIH: 5% vs. CLD: 5%, aOR = 0.79, 95%CI: 0.35 – 1.78). There was also no significant difference in PPH compared to individuals without CLD: (AIH: 5% vs. Without CLD: 4%, aOR = 0.97, 95%CI: 0.43 – 2.19). **Hospital stay** Patients with AIH stayed on average 0.6 day longer as compared to those without CLD (AIH: 3.3 days vs. Without CLD: 2.6 days, adjusted Mean Difference (aMD) = 0.6 day, 95%CI: 0.08 – 1.04), without significant differences in total charges (AIH: 30, 615 US Dollars (USD) vs. Without CLD: 21,408 USD, aMD = 8,810 USD, 95%CI: −2,573 – 20,194). Further, hospitalizations with AIH and CLD did not exhibit any differences in LOS (AIH: 3.3 days vs. CLD: 3.4 days, aMD = 0.0 day, 95%CI: −0.45 – 0.54), or THC (AIH: 30, 615 USD vs. Without CLD: 27,312 USD, aMD = 5,057 USD, 95%CI: −6,574 – 16,688).

2024 AILE Update PICO 5.2

Population: Pregnant woman with liver cirrhosis OR Pregnant woman without liver cirrhosis
Intervention: Sectio
Comparison: No sectio
Outcome: Rate of maternal complications OR Rate of newborn complications

Inhalt: *1 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Tan, Z. 2024	n/a	Cohort Study (Retrospective)

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: *1 Bewertung(en)*

Tan, Z. et al. Outcomes of pregnancies complicated by cirrhosis: a retrospective cohort study. BMC Pregnancy Childbirth. 24. 179. 2024

Study type	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a **Study type:** Cohort Study (Retrospective)	**Funding sources:** This study was supported by National Natural Science Foundation of China (No. 82070606 to Chengfang Xu), Natural Science Foundation of Guangdong (No. 2021A1515011441 to Chengfang Xu). **Conflict of Interests:** The authors declare no competing interests. **Randomization:** None **Blinding:** None **Dropout rates:** Not applicable	**Total no. patients:** 43 pregnant women with cirrhosis 172 pregnant women without cirrhosis Total: 215 patients **Recruiting Phase:** Retrospective analysis of data from 2010 to 2022. **Inclusion criteria:** - Pregnant women aged ≥ 18 years - Gestational age ≥ 28 weeks at the time of giving birth - Diagnosis of cirrhosis before or during pregnancy **Exclusion criteria:** - Previous history of liver	**Interventions:** No intervention **Comparison:** Pregnant women with cirrhosis were compared with pregnant women without cirrhosis.

		transplantation - Pregnancies terminated before 28 weeks due to specific health issues related to cirrhosis	
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 8/9 stars. **Author's conclusion:** The study indicates increased risks for adverse pregnancy outcomes in women with cirrhosis. The prediction model developed could aid in identifying women at higher risk for preterm birth.		
Outcome Measures/results	**Primary** - Incidence of preterm birth **Secondary** - Cesarean section - Induction of labor - Postpartum hemorrhage - Preeclampsia - Gestational diabetes - Placental abruption - Oligohydramnios - Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) - Thrombocytopenia - Maternal death - Fetal distress - Transfusion - Maternal ICU admission - Neonatal outcomes such as fetal or neonatal demise, SGA, Apgar scores	**Results:** - Pregnant women with cirrhosis displayed higher risks of adverse outcomes, including preterm birth, cesarean section, ICP, thrombocytopenia, and postpartum hemorrhage compared to those without cirrhosis.	

2024 AILE Update PICO 6.2

Population: AIH patient after liver transplantation
Intervention: Prednisolone OR Azathioprine OR Mycophenolat mofetil
Comparison: No prednisolone OR no azathioprine OR no mycophenolate mofetil
Outcome: Recurrence of AIH

Inhalt: *1 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Chouik, Y. 2024	n/a	Retrospective cohort study

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: *1 Bewertung(en)*

Chouik, Y. et al. Autoimmune hepatitis recurrence after liver transplantation: "Les jeux sont faits". Liver Transpl. 30. 395-411. 2024

Study type	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a **Study type:** Retrospective cohort study	**Funding sources:** The study was supported by prix de la fondation Leon Bouchut - AGIL **Conflict of Interests:** Francois Durand consults for Biotest and Chiesi. Vincent Leroy consults for Abbvie and Gilead. The remaining authors have no conflicts to report. **Randomization:** /	**Total no. patients:** 344 **Recruiting Phase:** January 1985 to April 2018 **Inclusion criteria:** All patients aged ≥16 years transplanted for AIH, with at least 1 liver biopsy 1 year after LT from the databases of the French Agence de la Biomedicine and all participating french LT centers.	**Interventions:** Risk factors for rAIH and rAIG-related liver cirrhosis **Comparison:** /

	Blinding: / **Dropout rates:** /	**Exclusion criteria:** Patients with early deaths and retransplantations (<1 y) and patients with no histological follow-up were excluded.	
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 8 /9 stars. **Author's conclusion:** Immunosuppression, especially long-term maintenance of corticosteroid therapy was not significantly associated with rAIH. Recurrence of AIH after LT is frequent and may lead to graft loss. Recurrence is more frequent in young patients with active disease at the time of LT, yet systematic corticosteroid therapy does not prevent it.		
Outcome Measures/results	**Primary** Recurrent AIH **Secondary** /	**Results:** 76 of 344 patients (22.1%) developed recurrence in a median time of 53.6 months (IQR 14.1 - 93.2). The median cumulative rate of rAIH increased with time, rising from 5.1% at 1 year to 28.4% at 10 years and 41.3% at 20 years. **Risk factors for recurrent rAIH** No significant difference in maintenance immunosuppression was observed between patients developing rAIH - at the time of rAIH diagnosis and others. Notably discontinuation of corticosteroid therapy was not associated with an increase in rAIH incidence (OR 0.8; 95% CI 0.4 - 1.5, p = 0.48). **Probability of rAIH-related cirrhosis** At the time of the initial diagnosis of recurrence, no difference in immunosuppression therapy was observed between the 2 groups. In particular, steroids were administered in respectively 70% and 64.6% of patients who developed or already had liver cirrhosis and those who did not (p = 0.67).	

6. Evidenzbericht Version 2.0

Inhaltsverzeichnis

1. PICO-Fragen 488

2. Systematische Recherche: Übersichtsarbeiten 494

3. Systematische Recherche: Einzelstudien 498

4. Summary of Findings (SoF)-Tabellen 650

5. Evidenztabellen 909

1. PICO-Fragen

Thematik	PICO	Patient	Intervention	Comparator	Outcome
AG 1 – AILE: Serologie, Pathologie und assoziierte Autoimmunerkrankungen	1.1	PBC patient	Detection of ANA with few nuclear dots pattern (confirmed by sp100 ELISA)	Detection of AMA	Sensitivity and specificity for the diagnosis of PBC
AG 1 – AILE: Serologie, Pathologie und assoziierte Autoimmunerkrankungen	1.2	PBC patient	Detection of ANA with nuclear rim pattern (confirmed by gp210 ELISA)	Detection of AMA	Sensitivity and specificity for the diagnosis of PBC
AG 1 – AILE: Serologie, Pathologie und assoziierte Autoimmunerkrankungen	1.3	AIH patient	Detection of anti-SMA by immunofluorescence)	Detection of F-Actin by ELISA	Sensitivity and specificity for the diagnosis of AIH
AG 1 – AILE: Serologie, Pathologie und assoziierte Autoimmunerkrankungen	1.4	AIH OR PBC OR PSC patient	Transient elastography	Liver biopsy	Stage of liver fibrosis

AG 1 – AILE: Serologie, Pathologie und assoziierte Autoimmunerkrankungen	1.5	AIH OR PBC OR PSC patient	Vitamin D supplementation	No vitamin D supplementation	incident total, nonvertebral, and hip fractures
AG 2 – AILE: Autoimmune Hepatitis (AIH)	2.1	AIH patient	Prednisolone AND/OR azathioprine	No treatment	Survival OR progression of fibrosis
AG 2 – AILE: Autoimmune Hepatitis (AIH)	2.2	AIH patient	Budesonide	Prednisolone	Rate of induction of biochemical remission without steroid-related side effects
AG 2 – AILE: Autoimmune Hepatitis (AIH)	2.3	AIH patient without biochemical remission under first-line treatment (azathioprine)	Tacrolimus OR Ciclosporine OR TNFalpha blocking agents (infliximab/adalimumab)	Mycophenolate mofetil	Rate of biochemical remission
AG 2 – AILE: Autoimmune Hepatitis (AIH)	2.4	AIH patient with side effects under first-line treatment (azathioprine)	Mercaptopurine	Mycophenolate mofetil	Rate of biochemical remission without side effects

AG 2 – AILE: Autoimmune Hepatitis (AIH)	2.5	AIH patient under treatment with azathioprine	Monitoring of treatment with azathioprine metabolites (6-TGN and 6-MMP)	No monitoring of treatment with azathioprine metabolites (6-TGN and 6-MMP)	Rate of biochemical remission OR rate of azathioprine-related side effects
AG 2 – AILE: Autoimmune Hepatitis (AIH)	2.6	AIH patient under treatment in biochemical remission	Drug withdrawal guided by liver biopsy (histological activity of AIH)	Drug withdrawal not guided by liver biopsy	Rate of relapse
AG 2 – AILE: Autoimmune Hepatitis (AIH)	2.7	AIH patient at first diagnosis (treatment-naive)	Induction of remission with low-dose prednisolone (≤0.5mg/kg bodyweight)	Induction of remission with high-dose prednisolone (>0.5mg/kg bodyweight)	Rate of biochemical remission
AG 2 – AILE: Autoimmune Hepatitis (AIH)	2.8	AIH OR PBC OR PSC patient	(Additional) Silibinin (INN) = silybin = silymarin = milk thistle	No treatment or standard treatment	Transplant-free survival OR progression of fibrosis
AG 2 – AILE: Autoimmune Hepatitis (AIH)	2.9	AIH patient	Steroid-based treatment	No steroid-based treatment	Quality of life OR prevalence of depression
AG 2 – AILE: Autoimmune Hepatitis (AIH)	2.10	AIH patient	Ultrasound-based screening for hepatocellular carcinoma (HCC)	No screening	Incidence of hepatocellular carcinoma (HCC)
AG 3 – AILE: Primär biliäre Cholangitis (PBC)	3.1	PBC patient	UDCA	No treatment	Survival OR progression of fibrosis

AG 3 – AILE: Primär biliäre Cholangitis (PBC)	3.2	PBC patient with inadequate response to UDCA	UDCA+bezafibrate OR UDCA+obeticholic acid	UDCA	Biochemical response OR Survival OR progression of fibrosis
AG 3 – AILE: Primär biliäre Cholangitis (PBC)	3.3	PBC patient with pruritus	cholestyramine OR bezafibrate	No treatment	Improvement of pruritus
AG 3 – AILE: Primär biliäre Cholangitis (PBC)	3.4	PBC patient	Ultrasound-based screening for hepatocellular carcinoma (HCC)	No screening	Incidence of hepatocellular carcinoma (HCC)
AG 4 – AILE: Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	4.1	PSC patient	Endoscopy (balloon dilatation or stenting)	No treatment	Transplant-free survival OR progression of fibrosis
AG 4 – AILE: Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	4.2	PSC patient	UDCA	No treatment	Transplant-free survival OR progression of fibrosis
AG 4 – AILE: Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	4.3	PSC patient	CA 19-9 OR Ultrasound OR MRCP (for the screening of hepatobiliary tumors)	Ultrasound OR MRCP OR CA 19-9 (for the screening of hepatobiliary tumors)	Sensitivity and specificity for the detection of cholangiocarcinoma OR Survival
AG 4 – AILE: Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	4.4	PSC patient	Immunosuppressive treatment / azathioprine	No immunosuppressive treatment	Transplant-free survival OR progression of fibrosis

AG 4 – AILE: Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	4.5	PSC patient with PSC-associated colitis	Colonoscopy for the screening of colorectal cancer	No screening	Colorectal cancer-associated mortality
AG 5 – AILE: Autoimmune Lebererkrankungen während der Schwangerschaft	5.1	Pregnant woman OR Pregnant AIH patient	Azathioprine	No Azathioprine	Rate of prematurity OR gestational diabetes OR birth weight OR miscarriage OR teratogenicity
AG 5 – AILE: Autoimmune Lebererkrankungen während der Schwangerschaft	5.2	Pregnant woman with liver cirrhosis OR Pregnant woman without liver cirrhosis	Sectio	No sectio	Rate of maternal complications OR Rate of newborn complications
AG 5 – AILE: Autoimmune Lebererkrankungen während der Schwangerschaft	5.3	Pregnant woman with PBC OR PSC	UDCA	No UDCA	Rate of prematurity OR ICP (intrahepatic cholestasis of pregnancy) OR birth weight OR miscarriage OR teratogenicity
AG 6 – AILE: Lebertransplantation bei autoimmunen Lebererkrankungen	6.1	PBC patient after liver transplantation	UDCA	No UDCA	Recurrence of PBC

AG 6 – AILE: Lebertransplantation bei autoimmunen Lebererkrankungen	6.2	AIH patient after liver transplantation	Prednisolone OR Azathioprine OR Mycophenolat mofetil	No prednisolone OR no azathioprine OR no mycophenolate mofetil	Recurrence of AIH

2. Systematische Recherche: Übersichtsarbeiten

Gemeinsame Recherche für alle PICO-Fragen

Recherche PubMed

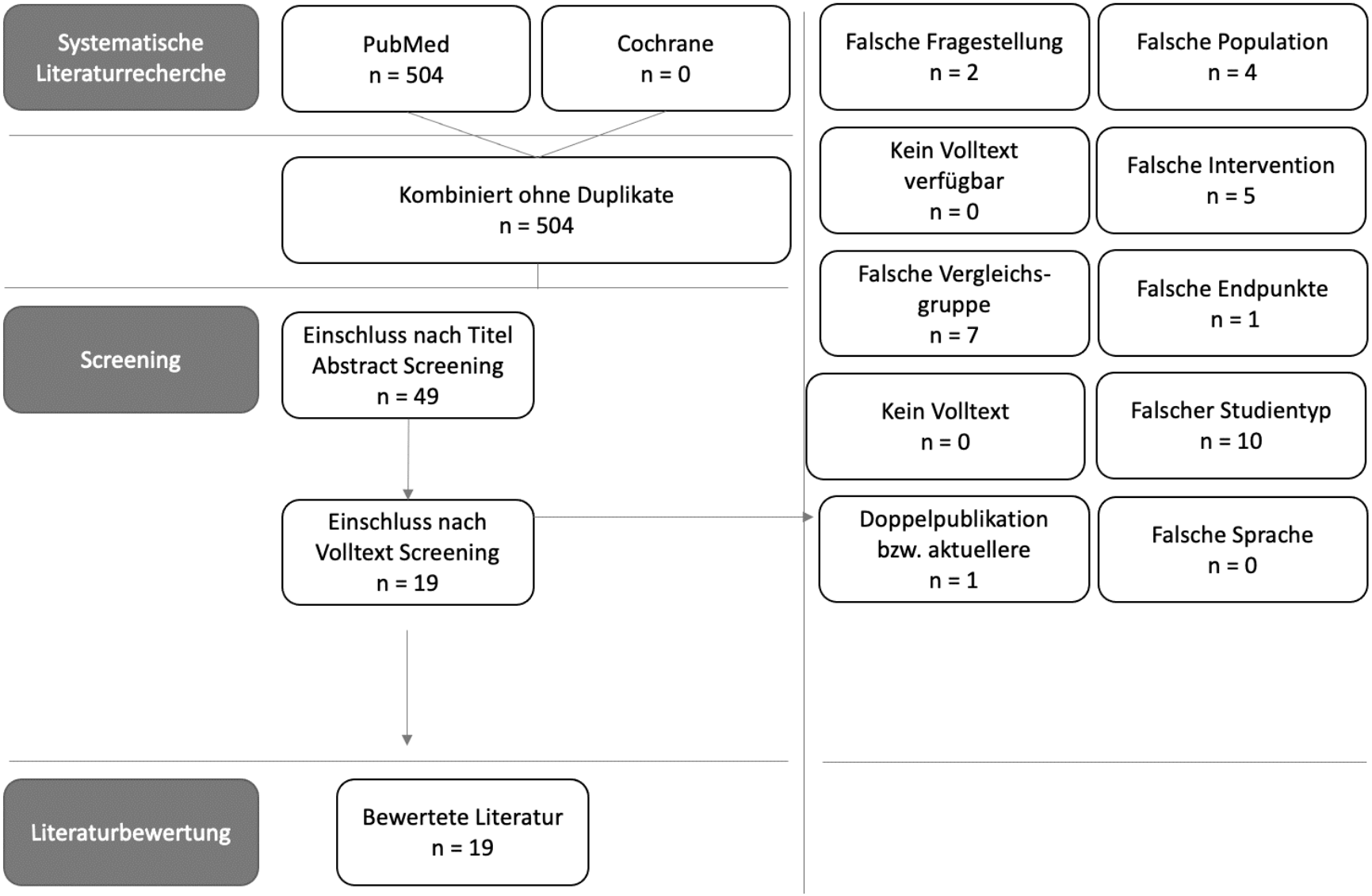
Nr.	Suchbegriffe	Treffer Recherche am 15.06.2022	Treffer Recherche am 16.12.2022
Basissuche			
#1	(autoimmune[tiab] OR auto-immune[tiab]) AND **("Liver"[Mesh]** OR liver*[tiab] OR hepat*[tiab]) OR AILE[tiab]	17.021	17.556
#2	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab]	11.305	11.626
#3	**Liver Cirrhosis, Biliary[Mesh]** OR Liver Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Liver Cirrhoses, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary, 1[tiab] OR Secondary Biliary Cholangitis[tiab] OR Biliary Cholangitis, Secondary[tiab] OR Cholangitis, Secondary Biliary[tiab] OR Secondary Biliary Cholangitides[tiab] OR Liver Cirrhosis, Obstructive[tiab] OR Obstructive Liver Cirrhosis[tiab] OR Secondary Biliary Cirrhosis[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Secondary[tiab] OR Cirrhosis, Secondary Biliary[tiab] OR Primary Biliary Cholangitis[tiab] OR Biliary Cholangitides, Primary[tiab] OR Biliary Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitides, Primary Biliary[tiab] OR Cholangitis, Primary Biliary[tiab] OR Primary Biliary Cholangitides[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive[tiab] OR Primary Biliary Cirrhosis[tiab]	17.364	17.721
#4	**"Cholangitis, Sclerosing"[Mesh]** OR "Cholangitis, Sclerosing"[tiab] OR Cholangitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangiitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangiitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangiitides[tiab] OR Sclerosing Cholangiitis[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangitides, Primary Sclerosing[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitides, Primary[tiab] OR Sclerosing Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Primary Sclerosing[tiab]	19.110	19.444
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	47.505	48.548
Ausschluss Tierstudien, Letters, etc.			
#6	animals [mh] NOT humans [mh]	5.015.713	5.072.728
#7	#5 NOT #6	44.191	45.161

#8	Address[pt] OR "Autobiography"[pt] OR "Bibliography"[pt] OR "Biography"[pt] OR "Clinical Trial Protocol"[pt] OR "Clinical Trial, Phase I"[pt] OR "Clinical Trial, Veterinary"[pt] OR "Comment"[pt] OR "Congress"[pt] OR "Consensus Development Conference"[pt] OR "Consensus Development Conference, NIH"[pt] OR "Corrected and Republished Article"[pt] OR "Dataset"[pt] OR "Dictionary"[pt] OR "Directory"[pt] OR "Duplicate Publication"[pt] OR "Editorial"[pt] OR "Electronic Supplementary Materials"[pt] OR "English Abstract"[pt] OR "Festschrift"[pt] OR "Government Publication"[pt] OR "Guideline"[pt] OR "Historical Article"[pt] OR "Interactive Tutorial"[pt] OR "Interview"[pt] OR "Introductory Journal Article"[pt] OR "Lecture"[pt] OR "Legal Case"[pt] OR "Legislation"[pt] OR "Letter"[pt] OR "News"[pt] OR "Newspaper Article"[pt] OR "Observational Study, Veterinary"[pt] OR "Overall"[pt] OR "Patient Education Handout"[pt] OR "Periodical Index"[pt] OR "Personal Narrative"[pt] OR "Portrait"[pt] OR "Practice Guideline"[pt] OR "Preprint"[pt] OR "Published Erratum"[pt] OR "Research Support, American Recovery and Reinvestment Act"[pt] OR "Research Support, N.I.H., Extramural"[pt] OR "Research Support, N.I.H., Intramural"[pt] OR "Research Support, Non-U.S. Gov't"[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S."[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't, P.H.S."[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't"[pt] OR "Retracted Publication"[pt] OR "Retraction of Publication"[pt] OR "Scientific Integrity Review"[pt] OR "Technical Report"[pt] OR "Twin Study"[pt] OR "Validation Study"[pt] OR "Video-Audio Media"[pt] OR "Webcast"[pt]	14.103.007	14.350.013
#9	#7 NOT #8	29.609	30.358
NUR META & SR			
#10	(systematic*[tiab] AND (bibliographic*[TIAB] OR literature[tiab] OR review[tiab] OR reviewed[tiab] OR reviews[tiab])) OR (comprehensive*[TIAB] AND (bibliographic*[TIAB] OR literature[tiab])) OR “cochrane database syst rev”[Journal] OR "Evidence report/technology assessment (Summary)"[journal] OR "Evidence report/technology assessment"[journal] OR "integrative literature review"[tiab] OR "integrative research review"[tiab] OR "integrative review"[tiab] OR “research synthesis”[tiab] OR “research integration”[tiab] OR cinahl[tiab] OR embase[tiab] OR medline[tiab] OR psyclit[tiab] OR (psycinfo[tiab] NOT “psycinfo database”[tiab]) OR pubmed[tiab] OR scopus[tiab] OR “web of science”[tiab] OR “data synthesis”[tiab] OR meta-analys*[tiab] OR meta-analyz*[tiab] OR meta-analyt*[tiab] OR metaanalys*[tiab] OR metaanalyz*[tiab] OR metaanalyt*[tiab] OR “meta-analysis as topic”[MeSH:noexp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR ((review[tiab] AND (rationale[tiab] OR evidence[tiab])) AND review[pt])	757.341	804.043
#11	**#9 AND #10**	**1.082**	1.132
#12	**Filter: Abstract verfügbar, Publikationssprache: englisch, deutsch**	1.058	
#13	**Publikationszeitraum**	**seit 2020 273**	**seit 2018 504**

Recherche Cochrane Library (15.06.2022)

Search Name:	AILE 2022	Treffer Recherche am 15.06.2022	Treffer Recherche am 16.12.2022
Comment:	Alle drei Krankheitsbilder		
ID	**Search**	**Hits**	
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	36	42
#2	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	333	359
#3	MeSH descriptor: [Cholangitis, Sclerosing] explode all trees	105	126
#4	#1 OR #2 OR #3 with Cochrane Library publication date Between Jan 2020 and Jun 2022, in Cochrane Reviews	**0**	**0**

Recherche Übersichtsarbeiten



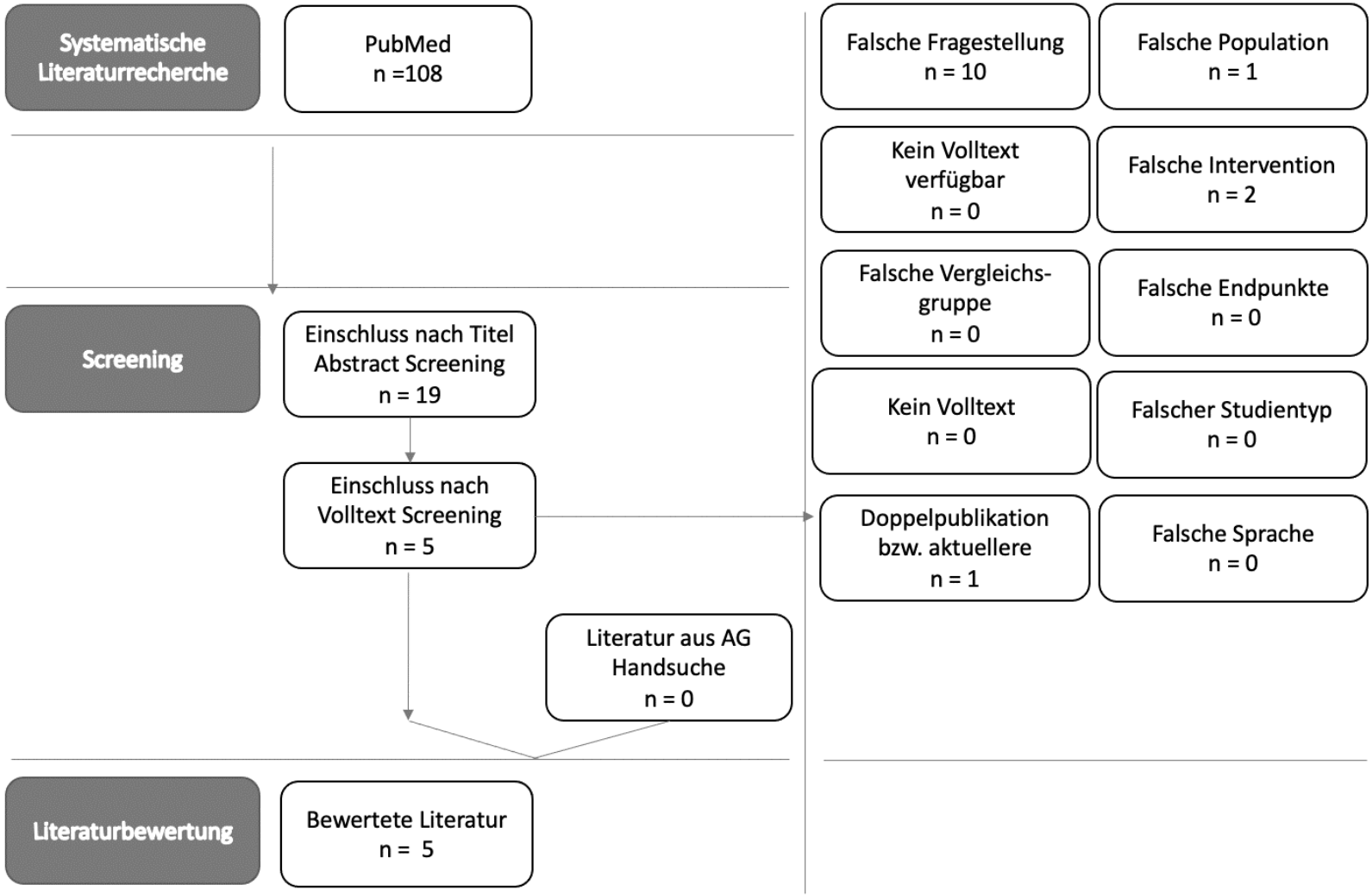
3. Systematische Recherche: Einzelstudien

PICO 1.1

PICO 1.1 Recherche Pubmed ohne Beschränkung des Publikationstyps (15.07.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Liver Cirrhosis, Biliary[Mesh**] OR Liver Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary liver cirrhosis[tiab] OR Liver Cirrhoses, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary 1[tiab] OR Liver Cirrhosis, Obstructive[tiab] OR Obstructive Liver Cirrhosis[tiab] OR **Primary Biliary Cholangitis[tiab]** OR Biliary Cholangitides, Primary[tiab] OR Biliary Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitides, Primary Biliary[tiab] OR Cholangitis, Primary Biliary[tiab] OR Primary Biliary Cholangitides[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive[tiab] OR Primary Biliary Cirrhosis[tiab] OR PBC[tiab]	19.287
Intervention		
#2	**"Autoantibodies"[Mesh]** OR autoantibod*[tiab] OR **"Antibodies, Antinuclear"[Mesh]** OR Antinuclear Factors[tiab] OR Factors, Antinuclear[tiab] OR Antinuclear Factor[tiab] OR Factor, Antinuclear[tiab] OR Antinuclear Antibodies[tiab] OR Antinuclear Antibody[tiab] OR Antibody, Antinuclear[tiab] OR Fluorescent Antinuclear Antibodies[tiab] OR Antibodies, Fluorescent Antinuclear[tiab] OR Antinuclear Antibodies, Fluorescent[tiab] OR Antibodies, Anti-DNA[tiab] OR Antibodies, Anti DNA[tiab] OR Anti-DNA Antibodies[tiab] OR Anti DNA Antibodies[tiab] OR ANA[tiab] OR antimitochondrial antibod*[tiab] OR Anti-mitochondrial antibod*[tiab] OR AMA[tiab]	143.462
#3	**"Enzyme-Linked Immunosorbent Assay"[Mesh]** OR Assay, Enzyme-Linked Immunosorbent[tiab] OR Assays, Enzyme-Linked Immunosorbent[tiab] OR Enzyme Linked Immunosorbent Assay[tiab] OR Enzyme-Linked Immunosorbent Assays[tiab] OR Immunosorbent Assay, Enzyme-Linked[tiab] OR Immunosorbent Assays, Enzyme-Linked[tiab] OR ELISA[tiab] OR Sp100[tiab] OR Anti-Sp100[tiab] OR SP 100[tiab] OR **"Sp100 protein, human"** [Supplementary Concept] OR Sp100 nuclear antigen, human[tiab] OR nuclear dot-associated Sp100 protein, human[tiab] OR Sp100b protein, human[tiab]	308.429
#4	#2 OR #3	435.637
#5	#1 AND #4	2.848
Outcome		
#6	**"Sensitivity and Specificity"[Mesh]** OR Specificity and Sensitivity[tiab] OR Sensitivit*[tiab] OR Specificit*[tiab]	1.645.861
#7	#5 AND #6	399
Filter		
#8	Abstract available, Deutsch und Englisch	368
#9	Publikationszeitraum 2012 - 2022	**108**

PICO 1.1


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n =108
Falsche Fragestellung
n = 10
Falsche Population
n = 1
Kein Volltext verfügbar
n = 0
Falsche Intervention
n = 2
Falsche Vergleichs-gruppe
n = 0
Falsche Endpunkte
n = 0
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening
n = 19
Kein Volltext
n = 0
Falscher Studientyp
n = 0
Einschluss nach Volltext Screening
n = 5
Doppelpublikation bzw. aktuellere
n = 1
Falsche Sprache
n = 0
Literatur aus AG Handsuche
n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur
n = 5

PICO 1.1 Recherche Pubmed RCTs (15.12.2022)

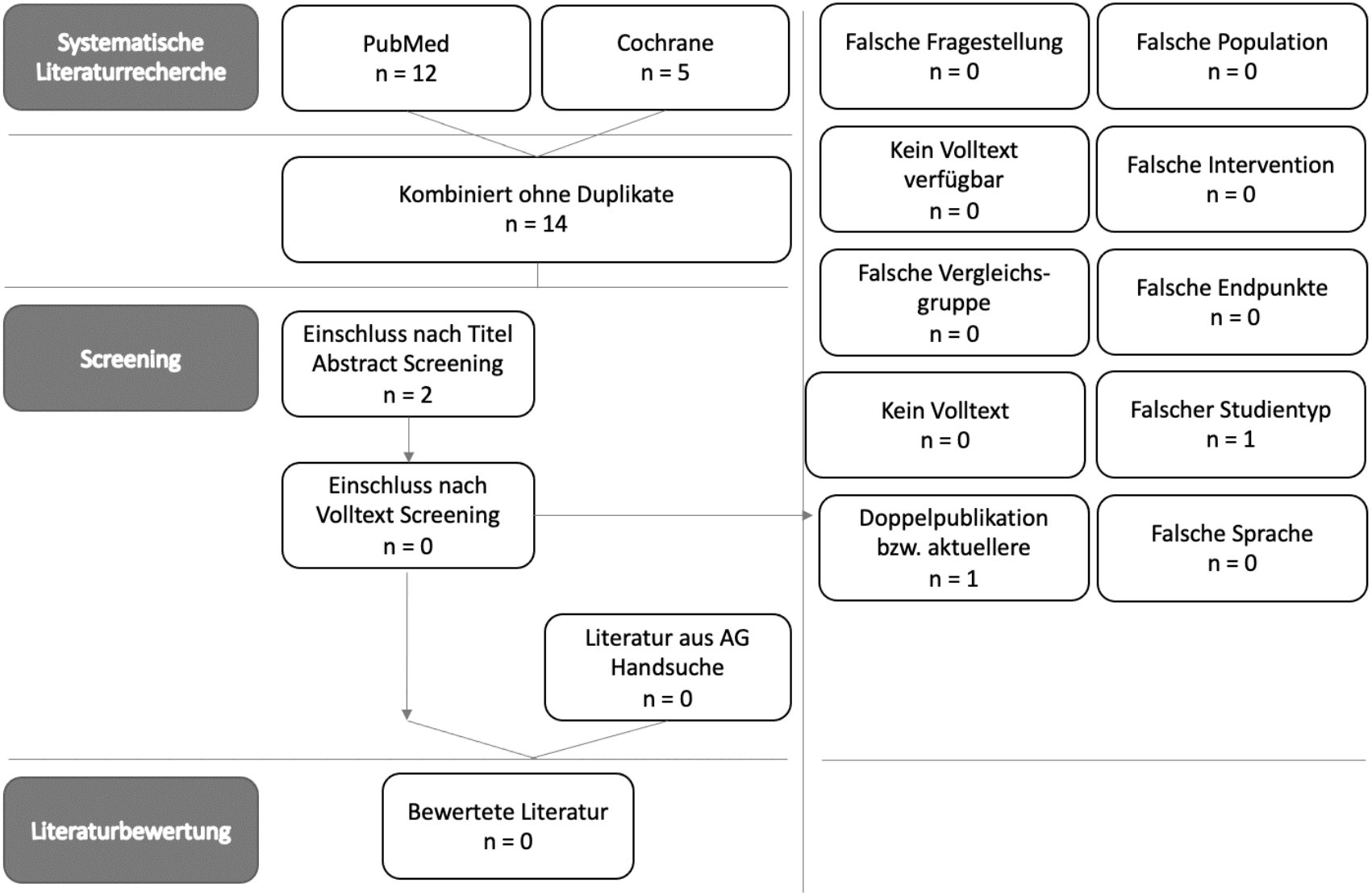
Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Liver Cirrhosis, Biliary[Mesh**] OR Liver Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary liver cirrhosis[tiab] OR Liver Cirrhoses, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary 1[tiab] OR Liver Cirrhosis, Obstructive[tiab] OR Obstructive Liver Cirrhosis[tiab] OR **Primary Biliary Cholangitis[tiab]** OR Biliary Cholangitides, Primary[tiab] OR Biliary Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitides, Primary Biliary[tiab] OR Cholangitis, Primary Biliary[tiab] OR Primary Biliary Cholangitides[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive[tiab] OR Primary Biliary Cirrhosis[tiab] OR PBC[tiab]	19.689
Intervention		
#2	**"Autoantibodies"[Mesh]** OR autoantibod*[tiab] OR **"Antibodies, Antinuclear"[Mesh]** OR Antinuclear Factors[tiab] OR Factors, Antinuclear[tiab] OR Antinuclear Factor[tiab] OR Factor, Antinuclear[tiab] OR Antinuclear Antibodies[tiab] OR Antinuclear Antibody[tiab] OR Antibody, Antinuclear[tiab] OR Fluorescent Antinuclear Antibodies[tiab] OR Antibodies, Fluorescent Antinuclear[tiab] OR Antinuclear Antibodies, Fluorescent[tiab] OR Antibodies, Anti-DNA[tiab] OR Antibodies, Anti DNA[tiab] OR Anti-DNA Antibodies[tiab] OR Anti DNA Antibodies[tiab] OR ANA[tiab] OR antimitochondrial antibod*[tiab] OR Anti-mitochondrial antibod*[tiab] OR AMA[tiab]	145.661
#3	**"Enzyme-Linked Immunosorbent Assay"[Mesh]** OR Assay, Enzyme-Linked Immunosorbent[tiab] OR Assays, Enzyme-Linked Immunosorbent[tiab] OR Enzyme Linked Immunosorbent Assay[tiab] OR Enzyme-Linked Immunosorbent Assays[tiab] OR Immunosorbent Assay, Enzyme-Linked[tiab] OR Immunosorbent Assays, Enzyme-Linked[tiab] OR ELISA[tiab] OR Sp100[tiab] OR Anti-Sp100[tiab] OR SP 100[tiab] OR **"Sp100 protein, human"** [Supplementary Concept] OR Sp100 nuclear antigen, human[tiab] OR nuclear dot-associated Sp100 protein, human[tiab] OR Sp100b protein, human[tiab]	314.314
#4	#2 OR #3	443.563
#5	#1 AND #4	2.891
Outcome		
#6	**"Sensitivity and Specificity"[Mesh]** OR Specificity and Sensitivity[tiab] OR Sensitivit*[tiab] OR Specificit*[tiab]	1.645.861
#7	#5 AND #6	408
Filter		
#8	"Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR “Double-Blind Method”[Mesh] OR ((randomised[tiab] OR randomized[tiab]) AND (trial[tiab] OR trials[tiab])) OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR doubled[tiab] OR triple[tiab] OR tripled[tiab] OR treble[tiab] OR treble[tiab]) AND (blind*[tiab] OR mask*[tiab])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab])	1.675.765

#9	#7 AND #8	12
#10	Abstract available, Deutsch und Englisch	12
#11	Publikationszeitraum 1970 - date of search	**12**

PICO 1.1 Recherche Cochrane RCTs (15.12.2022)

Search Name:	**AIH 1.1 RCTs**	
ID	**Search**	**Hits**
#1	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	337
#2	(Liver Cirrhosis, Biliary OR Liver Cirrhosis, Biliary OR Biliary liver cirrhosis OR Liver Cirrhoses, Biliary OR Biliary Cirrhosis OR Cirrhosis, Biliary OR Biliary Cirrhosis, Primary 1 OR Liver Cirrhosis, Obstructive OR Obstructive Liver Cirrhosis OR Primary Biliary Cholangitis OR Biliary Cholangitides, Primary OR Biliary Cholangitis, Primary OR Cholangitides, Primary Biliary OR Cholangitis, Primary Biliary OR Primary Biliary Cholangitides OR Biliary Cirrhosis, Primary OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive OR Primary Biliary Cirrhosis OR PBC):ti,ab,kw	1681
#3	#1 OR #2	1681
#4	MeSH descriptor: [Autoantibodies] explode all trees	1098
#5	MeSH descriptor: [Antibodies, Antinuclear] explode all trees	108
#6	(Autoantibodies OR autoantibod* OR Antibodies, Antinuclear OR Antinuclear Factors OR Factors, Antinuclear OR Antinuclear Factor OR Factor, Antinuclear OR Antinuclear Antibodies OR Antinuclear Antibody OR Antibody, Antinuclear OR Fluorescent Antinuclear Antibodies OR Antibodies, Fluorescent Antinuclear OR Antinuclear Antibodies, Fluorescent OR Antibodies, Anti-DNA OR Antibodies, Anti DNA OR Anti-DNA Antibodies OR Anti DNA Antibodies OR ANA OR antimitochondrial antibod* OR Anti-mitochondrial antibod* OR AMA):ti,ab,kw	3782
#7	MeSH descriptor: [Enzyme-Linked Immunosorbent Assay] explode all trees	2499
#8	("Enzyme-Linked Immunosorbent Assay" OR Assay, Enzyme-Linked Immunosorbent OR Assays, Enzyme-Linked Immunosorbent OR Enzyme Linked Immunosorbent Assay OR Enzyme-Linked Immunosorbent Assays OR Immunosorbent Assay, Enzyme-Linked OR Immunosorbent Assays, Enzyme-Linked OR ELISA OR Sp100 nuclear antigen, human OR nuclear dot-associated Sp100 protein, human OR Sp100b protein, human):ti,ab,kw	15928
#9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	19660
#10	#3 AND #9	93
#11	MeSH descriptor: [Sensitivity and Specificity] explode all trees	16232
#12	(Sensitivity and Specificity OR Specificity and Sensitivity OR Sensitivit* OR Specificit*):ti,ab,kw	70139
#13	#11 OR #12	76401
#14	#10 AND #13	5
#15	#14 with Publication Year from 1970 to present, in Trials	**5**

PICO 1.1 RCT

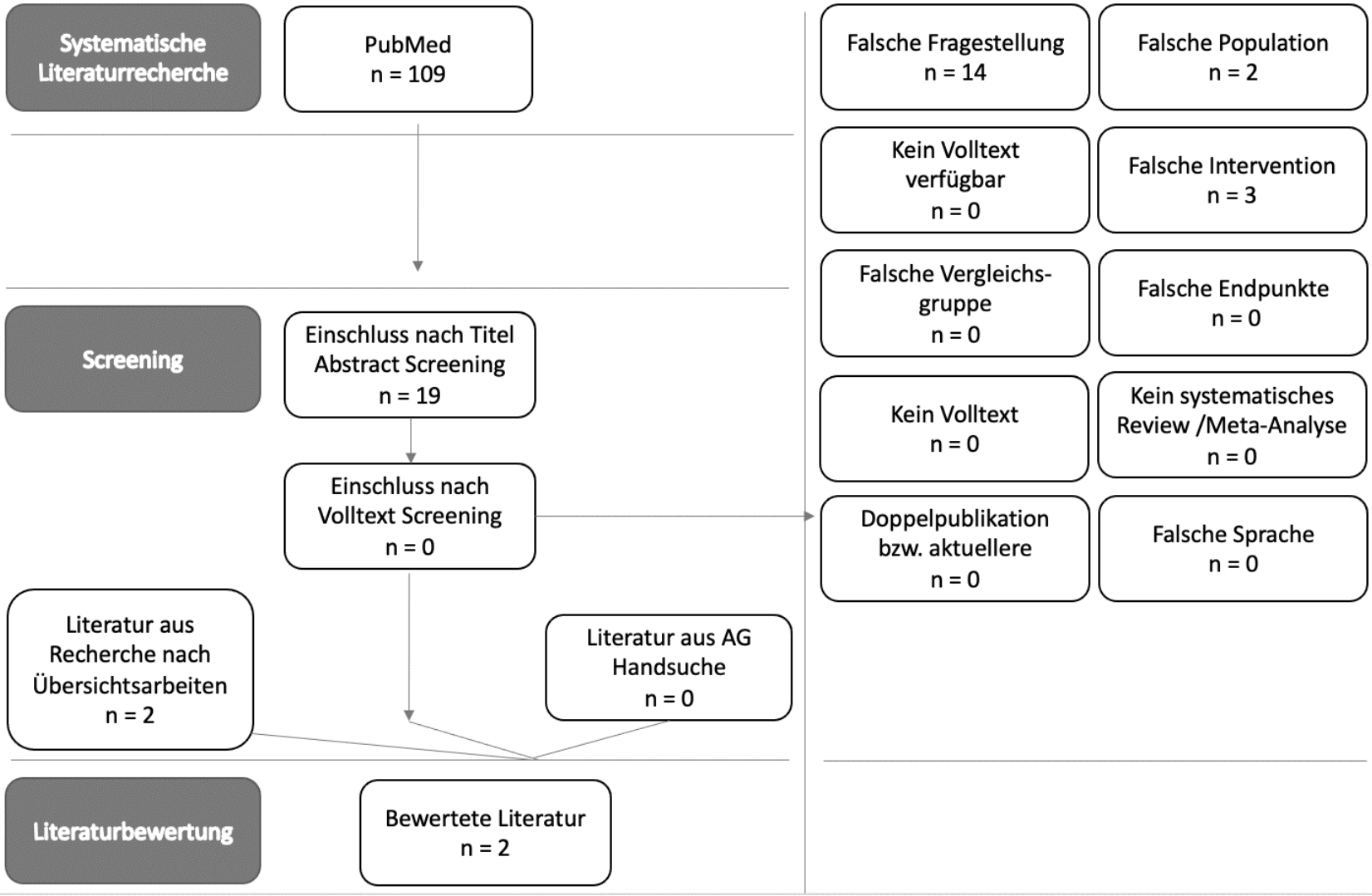

Systematische Literaturrecherche
PubMed n = 12
Cochrane n = 5
Kombiniert ohne Duplikate n = 14
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening n = 2
Einschluss nach Volltext Screening n = 0
Literatur aus AG Handsuche n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur n = 0
Falsche Fragestellung n = 0
Falsche Population n = 0
Kein Volltext verfügbar n = 0
Falsche Intervention n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe n = 0
Falsche Endpunkte n = 0
Kein Volltext n = 0
Falscher Studientyp n = 1
Doppelpublikation bzw. aktuellere n = 1
Falsche Sprache n = 0

PICO 1.2

PICO 1.2 Recherche Pubmed ohne Beschränkung des Publikationstyps (15.07.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Liver Cirrhosis, Biliary[Mesh**] OR Liver Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary liver cirrhosis[tiab] OR Liver Cirrhoses, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary 1[tiab] OR Liver Cirrhosis, Obstructive[tiab] OR Obstructive Liver Cirrhosis[tiab] OR **Primary Biliary Cholangitis[tiab]** OR Biliary Cholangitides, Primary[tiab] OR Biliary Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitides, Primary Biliary[tiab] OR Cholangitis, Primary Biliary[tiab] OR Primary Biliary Cholangitides[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive[tiab] OR Primary Biliary Cirrhosis[tiab] OR PBC[tiab]	19.287
Intervention		
#2	**"Autoantibodies"[Mesh]** OR autoantibod*[tiab] OR **"Antibodies, Antinuclear"[Mesh]** OR Antinuclear Factors[tiab] OR Factors, Antinuclear[tiab] OR Antinuclear Factor[tiab] OR Factor, Antinuclear[tiab] OR Antinuclear Antibodies[tiab] OR Antinuclear Antibody[tiab] OR Antibody, Antinuclear[tiab] OR Fluorescent Antinuclear Antibodies[tiab] OR Antibodies, Fluorescent Antinuclear[tiab] OR Antinuclear Antibodies, Fluorescent[tiab] OR Antibodies, Anti-DNA[tiab] OR Antibodies, Anti DNA[tiab] OR Anti-DNA Antibodies[tiab] OR Anti DNA Antibodies[tiab] OR ANA[tiab] OR antimitochondrial antibod*[tiab] OR Anti-mitochondrial antibod*[tiab] OR AMA[tiab]	143.462
#3	**"Enzyme-Linked Immunosorbent Assay"[Mesh]** OR Assay, Enzyme-Linked Immunosorbent[tiab] OR Assays, Enzyme-Linked Immunosorbent[tiab] OR Enzyme Linked Immunosorbent Assay[tiab] OR Enzyme-Linked Immunosorbent Assays[tiab] OR Immunosorbent Assay, Enzyme-Linked[tiab] OR Immunosorbent Assays, Enzyme-Linked[tiab] OR ELISA[tiab] OR gp210[tiab] OR anti-gp210[tiab] OR gp 210[tiab] OR "gp210 protein, Drosophila" [Supplementary Concept]	307.997
#4	#2 OR #3	435.180
#5	#1 AND #4	2.850
Outcome		
#6	**"Sensitivity and Specificity"[Mesh]** OR Specificity and Sensitivity[tiab] OR Sensitivit*[tiab] OR Specificit*[tiab]	1.645.861
#7	#5 AND #6	400
Filter		
#8	Abstract available, Deutsch und Englisch	369
#9	Publikationszeitraum 2012 - 2022	**109**

PICO 1.2


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 109
Falsche Fragestellung
n = 14
Falsche Population
n = 2
Kein Volltext verfügbar
n = 0
Falsche Intervention
n = 3
Falsche Vergleichs-gruppe
n = 0
Falsche Endpunkte
n = 0
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening
n = 19
Kein Volltext
n = 0
Kein systematisches Review /Meta-Analyse
n = 0
Einschluss nach Volltext Screening
n = 0
Doppelpublikation bzw. aktuellere
n = 0
Falsche Sprache
n = 0
Literatur aus Recherche nach Übersichtsarbeiten
n = 2
Literatur aus AG Handsuche
n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur
n = 2

PICO 1.2 Recherche Pubmed nach RCTs (15.12.2022)

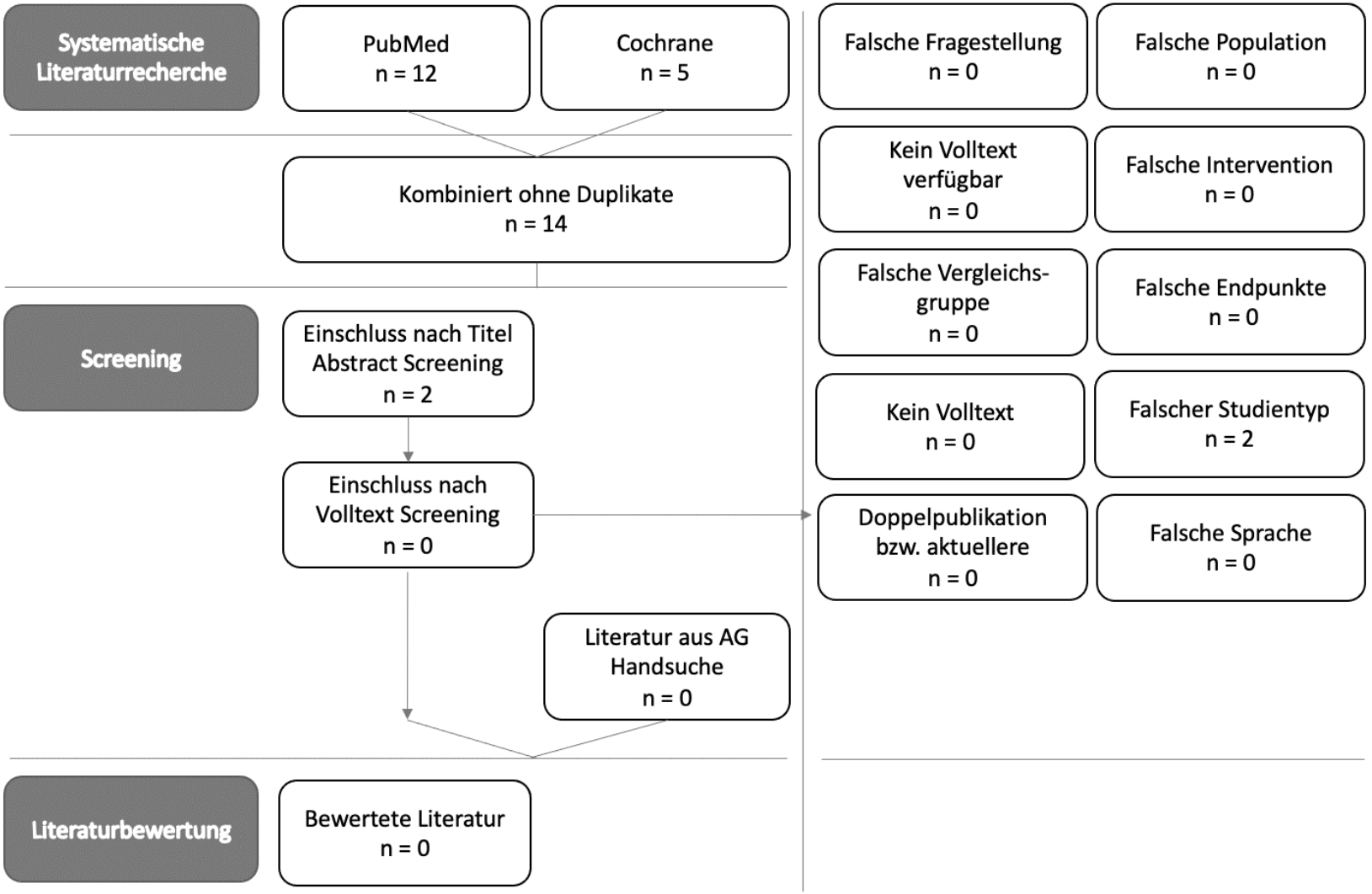
Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Liver Cirrhosis, Biliary[Mesh**] OR Liver Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary liver cirrhosis[tiab] OR Liver Cirrhoses, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary 1[tiab] OR Liver Cirrhosis, Obstructive[tiab] OR Obstructive Liver Cirrhosis[tiab] OR **Primary Biliary Cholangitis[tiab]** OR Biliary Cholangitides, Primary[tiab] OR Biliary Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitides, Primary Biliary[tiab] OR Cholangitis, Primary Biliary[tiab] OR Primary Biliary Cholangitides[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive[tiab] OR Primary Biliary Cirrhosis[tiab] OR PBC[tiab]	19.689
Intervention		
#2	**"Autoantibodies"[Mesh]** OR autoantibod*[tiab] OR **"Antibodies, Antinuclear"[Mesh]** OR Antinuclear Factors[tiab] OR Factors, Antinuclear[tiab] OR Antinuclear Factor[tiab] OR Factor, Antinuclear[tiab] OR Antinuclear Antibodies[tiab] OR Antinuclear Antibody[tiab] OR Antibody, Antinuclear[tiab] OR Fluorescent Antinuclear Antibodies[tiab] OR Antibodies, Fluorescent Antinuclear[tiab] OR Antinuclear Antibodies, Fluorescent[tiab] OR Antibodies, Anti-DNA[tiab] OR Antibodies, Anti DNA[tiab] OR Anti-DNA Antibodies[tiab] OR Anti DNA Antibodies[tiab] OR ANA[tiab] OR antimitochondrial antibod*[tiab] OR Anti-mitochondrial antibod*[tiab] OR AMA[tiab]	145.661
#3	**"Enzyme-Linked Immunosorbent Assay"[Mesh]** OR Assay, Enzyme-Linked Immunosorbent[tiab] OR Assays, Enzyme-Linked Immunosorbent[tiab] OR Enzyme Linked Immunosorbent Assay[tiab] OR Enzyme-Linked Immunosorbent Assays[tiab] OR Immunosorbent Assay, Enzyme-Linked[tiab] OR Immunosorbent Assays, Enzyme-Linked[tiab] OR ELISA[tiab] OR gp210[tiab] OR anti-gp210[tiab] OR gp 210[tiab] OR "gp210 protein, Drosophila" [Supplementary Concept]	313.870
#4	#2 OR #3	443.094
#5	#1 AND #4	2.892
Outcome		
#6	**"Sensitivity and Specificity"[Mesh]** OR Specificity and Sensitivity[tiab] OR Sensitivit*[tiab] OR Specificit*[tiab]	1.645.861
#7	#5 AND #6	409
Filter		
#8	"Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR “Double-Blind Method”[Mesh] OR ((randomised[tiab] OR randomized[tiab]) AND (trial[tiab] OR trials[tiab])) OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR doubled[tiab] OR triple[tiab] OR tripled[tiab] OR treble[tiab] OR treble[tiab]) AND (blind*[tiab] OR mask*[tiab])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab])	1.675.765
#9	#7 AND #8	12

#10	Abstract available, Deutsch und Englisch	12
#11	Publikationszeitraum 1970 - date of search	**12**

Recherche Cochrane nach RCTs (15.12.2022)

Search Name:	**AIH 1.2 RCTs**	
ID	**Search**	**Hits**
#1	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	337
#2	(Liver Cirrhosis, Biliary OR Liver Cirrhosis, Biliary OR Biliary liver cirrhosis OR Liver Cirrhoses, Biliary OR Biliary Cirrhosis OR Cirrhosis, Biliary OR Biliary Cirrhosis, Primary 1 OR Liver Cirrhosis, Obstructive OR Obstructive Liver Cirrhosis OR Primary Biliary Cholangitis OR Biliary Cholangitides, Primary OR Biliary Cholangitis, Primary OR Cholangitides, Primary Biliary OR Cholangitis, Primary Biliary OR Primary Biliary Cholangitides OR Biliary Cirrhosis, Primary OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive OR Primary Biliary Cirrhosis OR PBC):ti,ab,kw	1681
#3	#1 OR #2	1681
#4	MeSH descriptor: [Autoantibodies] explode all trees	1098
#5	MeSH descriptor: [Antibodies, Antinuclear] explode all trees	108
#6	(Autoantibodies OR autoantibod* OR Antibodies, Antinuclear OR Antinuclear Factors OR Factors, Antinuclear OR Antinuclear Factor OR Factor, Antinuclear OR Antinuclear Antibodies OR Antinuclear Antibody OR Antibody, Antinuclear OR Fluorescent Antinuclear Antibodies OR Antibodies, Fluorescent Antinuclear OR Antinuclear Antibodies, Fluorescent OR Antibodies, Anti-DNA OR Antibodies, Anti DNA OR Anti-DNA Antibodies OR Anti DNA Antibodies OR ANA OR antimitochondrial antibod* OR Anti-mitochondrial antibod* OR AMA):ti,ab,kw	3782
#7	MeSH descriptor: [Enzyme-Linked Immunosorbent Assay] explode all trees	2499
#8	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay OR Assay, Enzyme-Linked Immunosorbent OR Assays, Enzyme-Linked Immunosorbent OR Enzyme Linked Immunosorbent Assay OR Enzyme-Linked Immunosorbent Assays OR Immunosorbent Assay, Enzyme-Linked OR Immunosorbent Assays, Enzyme-Linked OR ELISA OR gp210 OR anti-gp210 OR gp 210 OR "gp210 protein, Drosophila"	17015
#9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	20693
#10	#3 AND #9	101
#11	MeSH descriptor: [Sensitivity and Specificity] explode all trees	16232
#12	(Sensitivity and Specificity OR Specificity and Sensitivity OR Sensitivit* OR Specificit*):ti,ab,kw	70139
#13	#11 OR #12	76401
#14	#10 AND #13	6
#15	#14 with Publication Year from 1970 to present, in Trials	**5**

PICO 1.2 RCT

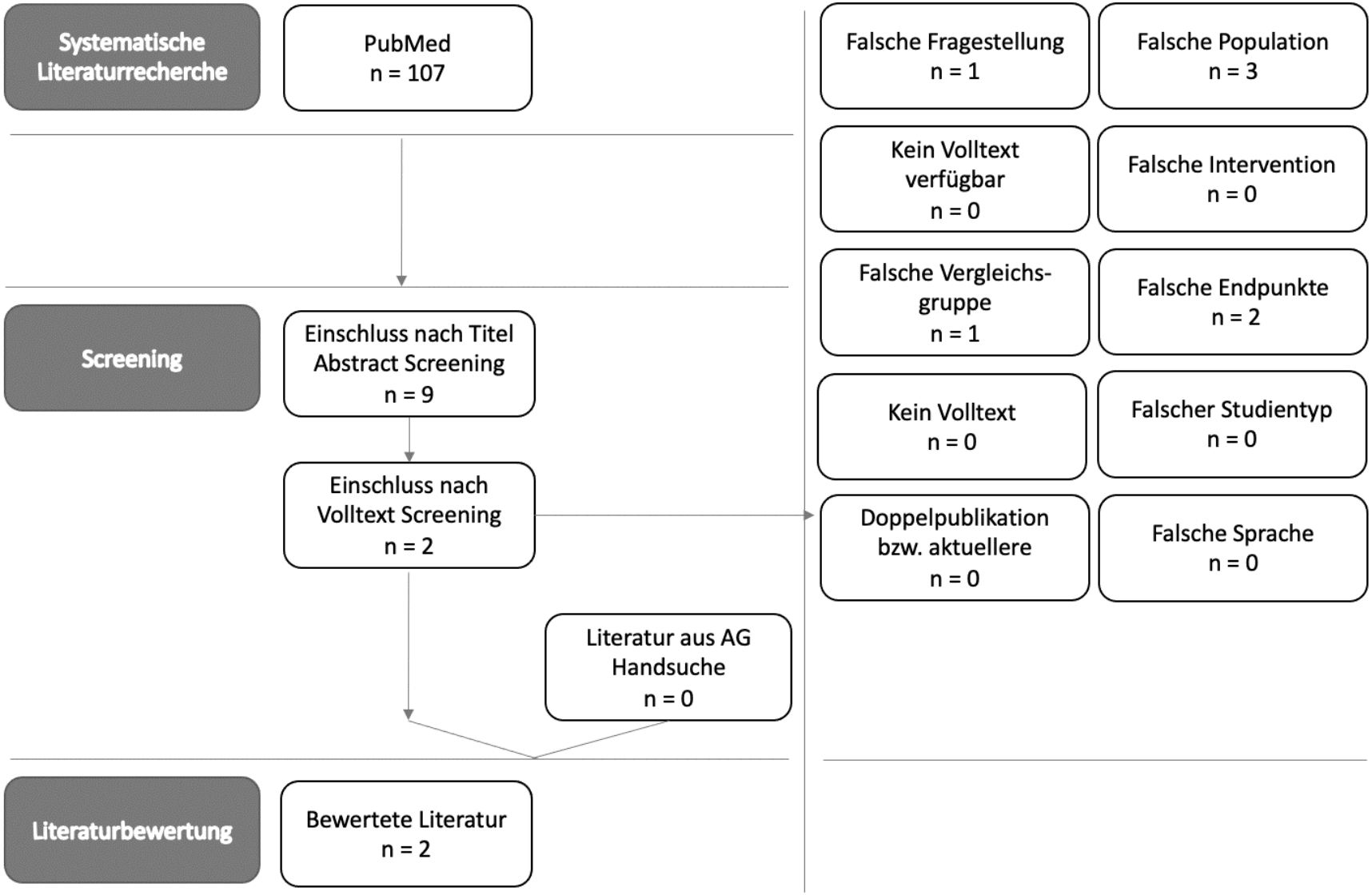

Systematische Literaturrecherche
PubMed n = 12
Cochrane n = 5
Kombiniert ohne Duplikate n = 14
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening n = 2
Einschluss nach Volltext Screening n = 0
Literatur aus AG Handsuche n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur n = 0
Falsche Fragestellung n = 0
Falsche Population n = 0
Kein Volltext verfügbar n = 0
Falsche Intervention n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe n = 0
Falsche Endpunkte n = 0
Kein Volltext n = 0
Falscher Studientyp n = 2
Doppelpublikation bzw. aktuellere n = 0
Falsche Sprache n = 0

PICO 1.3

PICO 1.3 Recherche Pubmed ohne Beschränkung des Publikationstyps (15.07.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab]	11.909
Intervention		
#2	**"Fluorescent Antibody Technique"[Mesh]** OR Antibody Technique, Fluorescent[tiab] OR Antibody Techniques, Fluorescent[tiab] OR Fluorescent Antibody Techniques[tiab] OR Technique, Fluorescent Antibody[tiab] OR Techniques, Fluorescent Antibody[tiab] OR Fluorescent Antinuclear Antibody Test[tiab] OR Immunofluorescence Technic*[tiab] OR Technic, Immunofluorescence[tiab] OR Technics, Immunofluorescence[tiab] OR Immunofluorescence Technique*[tiab] OR Technique, Immunofluorescence[tiab] OR Techniques, Immunofluorescence[tiab] OR Fluorescent Antibody Technic*[tiab] OR Antibody Technic, Fluorescent[tiab] OR Antibody Technics, Fluorescent[tiab] OR Technic, Fluorescent Antibody[tiab] OR Technics, Fluorescent Antibody[tiab] OR Coon's Technic[tiab] OR Coon Technic[tiab] OR Coons Technic[tiab] OR Technic, Coon's[tiab] OR Antinuclear Antibody Test, Fluorescent[tiab] OR Coon's Technique[tiab] OR Coon Technique[tiab] OR Coons Technique[tiab] OR Technique, Coon's[tiab] OR Fluorescent Protein Tracing*[tiab] OR Protein Tracing, Fluorescent[tiab] OR Protein Tracings, Fluorescent[tiab] OR Tracing, Fluorescent Protein[tiab] OR Tracings, Fluorescent Protein[tiab] OR Immunofluorescence[tiab]	217.331
#3	**"Enzyme-Linked Immunosorbent Assay"[Mesh]** OR Assay, Enzyme-Linked Immunosorbent[tiab] OR Assays, Enzyme-Linked Immunosorbent[tiab] OR Enzyme Linked Immunosorbent Assay[tiab] OR Enzyme-Linked Immunosorbent Assays[tiab] OR Immunosorbent Assay, Enzyme-Linked[tiab] OR Immunosorbent Assays, Enzyme-Linked[tiab] OR ELISA[tiab]	307.835
#4	**"Autoantibodies"[Mesh]** OR autoantibod*[tiab] OR smooth muscle antibod*[tiab] OR SMA[tiab] OR anti-smooth muscle antibod*[tiab] OR ASMA[tiab] OR anti-SMA[tiab] OR SMA[tiab]	156.423
#5	**"Actins"[Mesh]** OR Actin*[tiab] OR alpha-Isoactin[tiab] OR alpha Isoactin[tiab] OR beta-Actin[tiab] OR beta Actin[tiab] OR N-Actin[tiab] OR N Actin[tiab] OR G-Actin[tiab] OR G Actin[tiab] OR gamma-Actin[tiab] OR gamma Actin[tiab] OR Isoactin[tiab] OR alpha-Actin[tiab] OR alpha Actin[tiab] OR F-Actin[tiab] OR F Actin[tiab]	391.066
#6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	1.003.079
#7	#1 AND #6	3.319
Outcome		
#8	**"Sensitivity and Specificity"[Mesh]** OR Specificity and Sensitivity[tiab] OR Sensitivit*[tiab] OR Specificit*[tiab]	1.645.861
#9	#7 AND #8	387
Filter		
#10	Abstract available, Deutsch und Englisch	354
#11	Publikationszeitraum 2012 - 2022	**107**

PICO 1.3


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 107
Falsche Fragestellung
n = 1
Falsche Population
n = 3
Kein Volltext verfügbar
n = 0
Falsche Intervention
n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe
n = 1
Falsche Endpunkte
n = 2
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening
n = 9
Kein Volltext
n = 0
Falscher Studientyp
n = 0
Einschluss nach Volltext Screening
n = 2
Doppelpublikation bzw. aktuellere
n = 0
Falsche Sprache
n = 0
Literatur aus AG Handsuche
n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur
n = 2

PICO 1.3 Recherche Pubmed nach RCTs (15.12.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab] OR **"Hepatitis, Chronic"[Mesh]** OR Hepatitis, Chronic[tiab] OR Chronic Hepatitis[tiab] OR Cryptogenic Chronic Hepatitis[tiab] OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic[tiab] OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic[tiab] OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic[tiab] OR Hepatitis, Chronic Active[tiab] OR Chronic Active Hepatitis[tiab] OR Hepatitis, Chronic Persistent[tiab] OR Chronic Persistent Hepatitides[tiab] OR Chronic Persistent Hepatitis[tiab]	81.884
Intervention		
#2	**"Fluorescent Antibody Technique"[Mesh]** OR Antibody Technique, Fluorescent[tiab] OR Antibody Techniques, Fluorescent[tiab] OR Fluorescent Antibody Techniques[tiab] OR Technique, Fluorescent Antibody[tiab] OR Techniques, Fluorescent Antibody[tiab] OR Fluorescent Antinuclear Antibody Test[tiab] OR Immunofluorescence Technic*[tiab] OR Technic, Immunofluorescence[tiab] OR Technics, Immunofluorescence[tiab] OR Immunofluorescence Technique*[tiab] OR Technique, Immunofluorescence[tiab] OR Techniques, Immunofluorescence[tiab] OR Fluorescent Antibody Technic*[tiab] OR Antibody Technic, Fluorescent[tiab] OR Antibody Technics, Fluorescent[tiab] OR Technic, Fluorescent Antibody[tiab] OR Technics, Fluorescent Antibody[tiab] OR Coon's Technic[tiab] OR Coon Technic[tiab] OR Coons Technic[tiab] OR Technic, Coon's[tiab] OR Antinuclear Antibody Test, Fluorescent[tiab] OR Coon's Technique[tiab] OR Coon Technique[tiab] OR Coons Technique[tiab] OR Technique, Coon's[tiab] OR Fluorescent Protein Tracing*[tiab] OR Protein Tracing, Fluorescent[tiab] OR Protein Tracings, Fluorescent[tiab] OR Tracing, Fluorescent Protein[tiab] OR Tracings, Fluorescent Protein[tiab] OR Immunofluorescence[tiab]	220.811
#3	**"Enzyme-Linked Immunosorbent Assay"[Mesh]** OR Assay, Enzyme-Linked Immunosorbent[tiab] OR Assays, Enzyme-Linked Immunosorbent[tiab] OR Enzyme Linked Immunosorbent Assay[tiab] OR Enzyme-Linked Immunosorbent Assays[tiab] OR Immunosorbent Assay, Enzyme-Linked[tiab] OR Immunosorbent Assays, Enzyme-Linked[tiab] OR ELISA[tiab]	313.705
#4	**"Autoantibodies"[Mesh]** OR autoantibod*[tiab] OR smooth muscle antibod*[tiab] OR SMA[tiab] OR anti-smooth muscle antibod*[tiab] OR ASMA[tiab] OR anti-SMA[tiab] OR SMA[tiab]	159.404
#5	**"Actins"[Mesh]** OR Actin*[tiab] OR alpha-Isoactin[tiab] OR alpha Isoactin[tiab] OR beta-Actin[tiab] OR beta Actin[tiab] OR N-Actin[tiab] OR N Actin[tiab] OR G-Actin[tiab] OR G Actin[tiab] OR gamma-Actin[tiab] OR gamma Actin[tiab] OR Isoactin[tiab] OR alpha-Actin[tiab] OR alpha Actin[tiab] OR F-Actin[tiab] OR F Actin[tiab]	398.801
#6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	1.021.885
#7	#1 AND #6	12.513
Outcome		

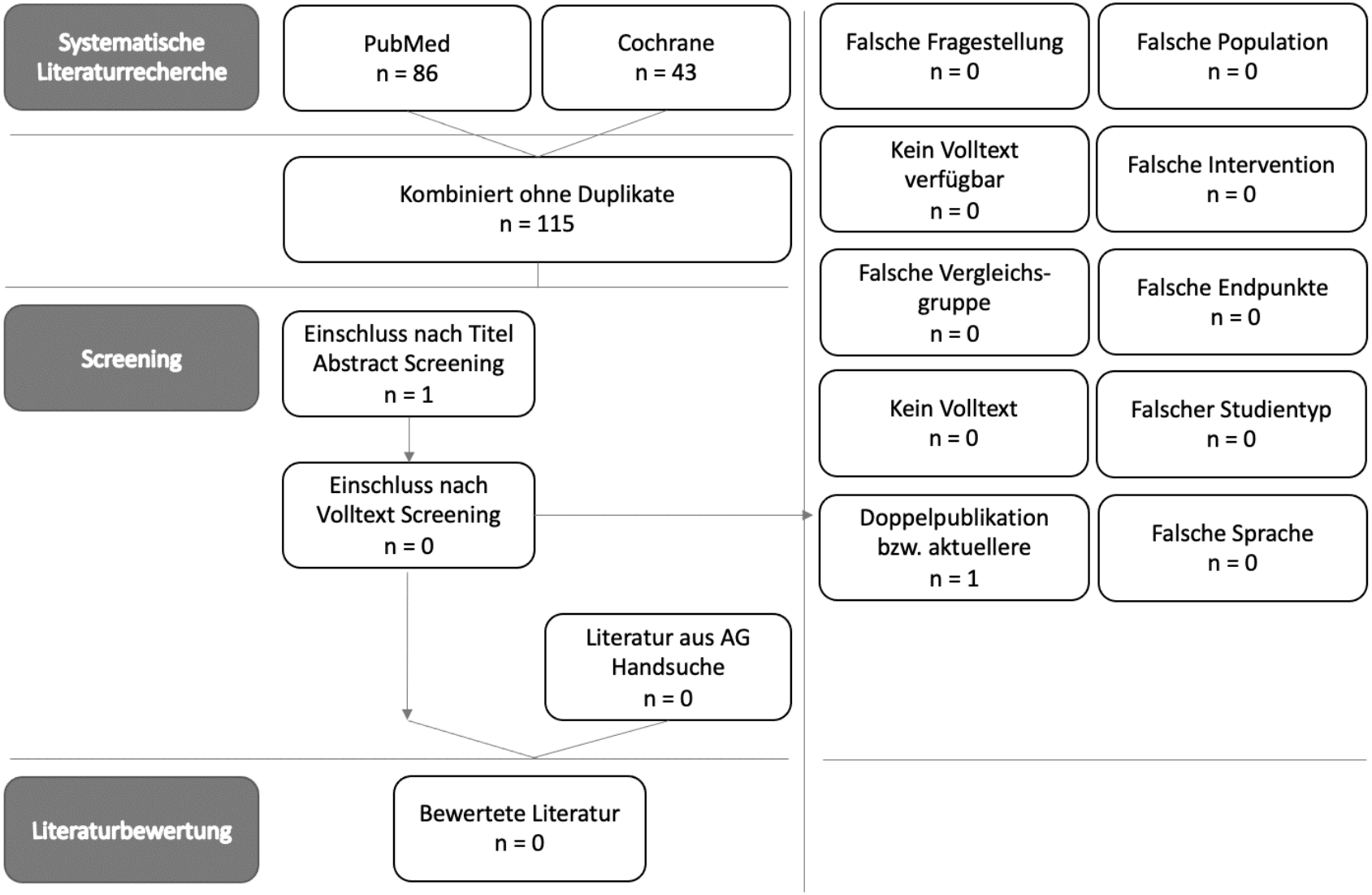
#8	**"Sensitivity and Specificity"[Mesh]** OR Specificity and Sensitivity[tiab] OR Sensitivit*[tiab] OR Specificit*[tiab]	1.645.861
#9	#7 AND #8	1.223
Filter		
#10	"Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR “Double-Blind Method”[Mesh] OR ((randomised[tiab] OR randomized[tiab]) AND (trial[tiab] OR trials[tiab])) OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR doubled[tiab] OR triple[tiab] OR tripled[tiab] OR treble[tiab] OR treble[tiab]) AND (blind*[tiab] OR mask*[tiab])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab])	1.675.765
#11	#9 AND #10	86
#12	Abstract available, Deutsch und Englisch	86
#13	Publikationszeitraum 1970 - date of search	**86**

PICO 1.3 Recherche Cochrane nach RCTs (15.12.2022)

Search Name:	**AIH RCTs 1.3**	
ID	**Search**	**Hits**
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	38
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis, Chronic] explode all trees	3700
#3	(Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitis, Autoimmune OR Autoimmune Hepatitides OR Hepatitides, Autoimmune OR Autoimmune Chronic Hepatitis OR Autoimmune Chronic Hepatitides OR Chronic Hepatitides, Autoimmune OR Chronic Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitides, Autoimmune Chronic OR Hepatitis, Autoimmune Chronic OR Autoimmune Hepatitis OR AIH OR "Hepatitis, Chronic" OR Hepatitis, Chronic OR Chronic Hepatitis OR Cryptogenic Chronic Hepatitis OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic OR Hepatitis, Chronic Active OR Chronic Active Hepatitis OR Hepatitis, Chronic Persistent OR Chronic Persistent Hepatitides OR Chronic Persistent Hepatitis):ti,ab,kw	12354
#4	#1 OR #2 OR #3	12354
#5	MeSH descriptor: [Fluorescent Antibody Technique] explode all trees	324
#6	("Fluorescent Antibody Technique" OR Antibody Technique, Fluorescent OR Antibody Techniques, Fluorescent OR Fluorescent Antibody Techniques OR Technique, Fluorescent Antibody OR Techniques, Fluorescent Antibody OR Fluorescent Antinuclear Antibody Test OR Immunofluorescence Technic* OR Technic, Immunofluorescence OR Technics, Immunofluorescence OR Immunofluorescence Technique* OR Technique, Immunofluorescence OR Techniques, Immunofluorescence OR Fluorescent Antibody Technic* OR Antibody Technic, Fluorescent OR Antibody Technics, Fluorescent OR Technic, Fluorescent Antibody OR Technics, Fluorescent Antibody OR Coon's Technic	1240

	OR Coon Technic OR Coons Technic OR Technic, Coon's OR Antinuclear Antibody Test, Fluorescent OR Coon's Technique OR Coon Technique OR Coons Technique OR Technique, Coon's OR Fluorescent Protein Tracing* OR Protein Tracing, Fluorescent OR Protein Tracings, Fluorescent OR Tracing, Fluorescent Protein OR Tracings, Fluorescent Protein OR Immunofluorescence):ti,ab,kw	
#7	MeSH descriptor: [Enzyme-Linked Immunosorbent Assay] explode all trees	2499
#8	("Enzyme-Linked Immunosorbent Assay" OR Assay, Enzyme-Linked Immunosorbent OR Assays, Enzyme-Linked Immunosorbent OR Enzyme Linked Immunosorbent Assay OR Enzyme-Linked Immunosorbent Assays OR Immunosorbent Assay, Enzyme-Linked OR Immunosorbent Assays, Enzyme-Linked OR ELISA):ti,ab,kw	15928
#9	MeSH descriptor: [Autoantibodies] explode all trees	1098
#10	("Autoantibodies" OR autoantibod* OR smooth muscle antibod* OR SMA OR anti-smooth muscle antibod* OR ASMA OR anti-SMA OR SMA):ti,ab,kw	3508
#11	MeSH descriptor: [Actins] explode all trees	51
#12	("Actins" OR Actin* OR alpha-Isoactin OR alpha Isoactin OR beta-Actin OR beta Actin OR N-Actin OR N Actin OR G-Actin OR G Actin OR gamma-Actin OR gamma Actin OR Isoactin OR alpha-Actin OR alpha Actin OR F-Actin OR F Actin):ti,ab,kw	22186
#13	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	42466
#14	#4 AND #13	744
#15	MeSH descriptor: [Sensitivity and Specificity] explode all trees	16232
#16	("Sensitivity and Specificity" OR Specificity and Sensitivity OR Sensitivit* OR Specificit*):ti,ab,kw	70139
#17	#15 OR #16	76401
#18	#14 AND #17	44
#19	#18 with Publication Year from 1970 to present, in Trials	43

PICO 1.3 RCT

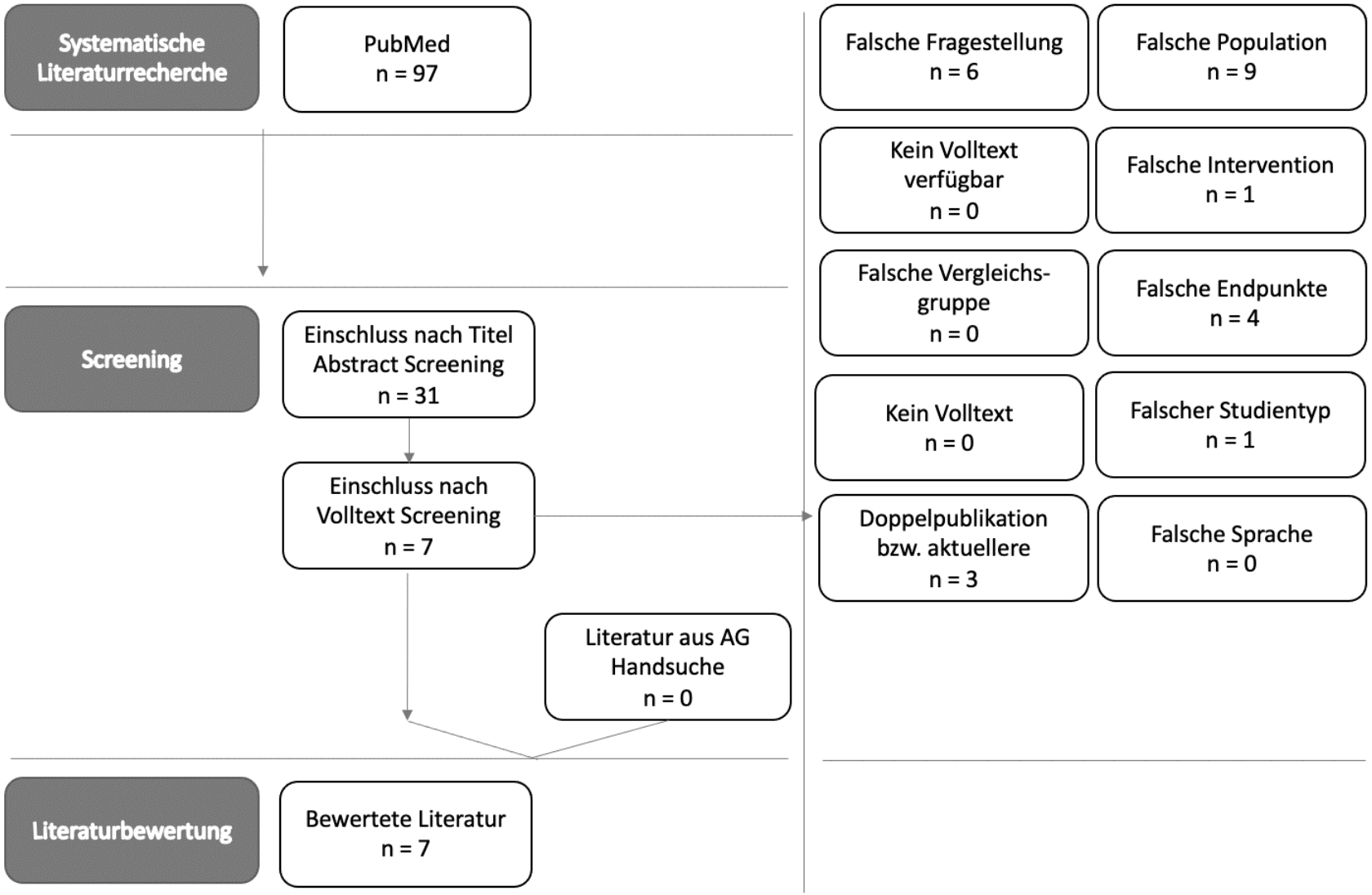

Systematische Literaturrecherche
PubMed n = 86
Cochrane n = 43
Kombiniert ohne Duplikate n = 115
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening n = 1
Einschluss nach Volltext Screening n = 0
Literatur aus AG Handsuche n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur n = 0
Falsche Fragestellung n = 0
Falsche Population n = 0
Kein Volltext verfügbar n = 0
Falsche Intervention n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe n = 0
Falsche Endpunkte n = 0
Kein Volltext n = 0
Falscher Studientyp n = 0
Doppelpublikation bzw. aktuellere n = 1
Falsche Sprache n = 0

PICO 1.4

PICO 1.4 Recherche Pubmed ohne Beschränkung des Publikationstyps (09.08.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab]	11.985
#2	**Liver Cirrhosis, Biliary[Mesh**] OR Liver Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary liver cirrhosis[tiab] OR Liver Cirrhoses, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary 1[tiab] OR Liver Cirrhosis, Obstructive[tiab] OR Obstructive Liver Cirrhosis[tiab] OR **Primary Biliary Cholangitis[tiab]** OR Biliary Cholangitides, Primary[tiab] OR Biliary Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitides, Primary Biliary[tiab] OR Cholangitis, Primary Biliary[tiab] OR Primary Biliary Cholangitides[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive[tiab] OR Primary Biliary Cirrhosis[tiab] OR PBC[tiab]	19.343
#3	**"Cholangitis, Sclerosing"[Mesh]** OR Cholangitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangiitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangiitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangiitides[tiab] OR Sclerosing Cholangiitis[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangitides, Primary Sclerosing[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitides, Primary[tiab] OR Sclerosing Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Primary Sclerosing[tiab] OR PSC[tiab]	24.649
#4	#1 OR #2 OR #3	50.378
Intervention		
#5	**Elasticity Imaging Techniques[Mesh]** OR elastograph*[tiab] OR Elasticity Imaging Technique[tiab] OR Imaging Technique, Elasticity[tiab] OR Imaging Techniques, Elasticity[tiab] OR Technique, Elasticity Imaging[tiab] OR Techniques, Elasticity Imaging[tiab] OR Tissue Elasticity Imaging[tiab] OR Elasticity Imaging, Tissue[tiab] OR Elasticity Imagings, Tissue[tiab] OR Imaging, Tissue Elasticity[tiab] OR Imagings, Tissue Elasticity[tiab] OR Tissue Elasticity Imagings[tiab] OR Elastography[tiab] OR Elastographies[tiab] OR Vibro-Acoustography[tiab] OR Vibro Acoustography[tiab] OR Vibro-Acoustographies[tiab] OR Magnetic Resonance Elastography[tiab] OR Elastographies, Magnetic Resonance[tiab] OR Elastography, Magnetic Resonance[tiab] OR Magnetic Resonance Elastographies[tiab] OR Resonance Elastographies, Magnetic[tiab] OR Resonance Elastography, Magnetic[tiab] OR Sonoelastography[tiab] OR Sonoelastographies[tiab] OR Acoustic Radiation Force Impulse Imaging[tiab] OR ARFI Imaging[tiab] OR ARFI Imagings[tiab] OR Imaging, ARFI[tiab] OR Imagings, ARFI[tiab] OR Elastograms[tiab] OR Elastogram[tiab]	20.872
#6	("Liver"[Mesh] OR liver[tiab]) AND (**Biopsy[Mesh]** OR biopsy[tiab])	51.529
#7	#4 AND #5 AND #6	111
Filter		
#8	Abstract available, Deutsch und Englisch	106
#9	Publikationszeitraum 2012 - 2022	**97**

PICO 1.4


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 97
Falsche Fragestellung
n = 6
Falsche Population
n = 9
Kein Volltext verfügbar
n = 0
Falsche Intervention
n = 1
Falsche Vergleichs-gruppe
n = 0
Falsche Endpunkte
n = 4
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening
n = 31
Kein Volltext
n = 0
Falscher Studientyp
n = 1
Einschluss nach Volltext Screening
n = 7
Doppelpublikation bzw. aktuellere
n = 3
Falsche Sprache
n = 0
Literatur aus AG Handsuche
n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur
n = 7

PICO 1.4 Recherche Pubmed nach RCTs (15.12.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab] OR **"Hepatitis, Chronic"[Mesh]** OR Hepatitis, Chronic[tiab] OR Chronic Hepatitis[tiab] OR Cryptogenic Chronic Hepatitis[tiab] OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic[tiab] OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic[tiab] OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic[tiab] OR Hepatitis, Chronic Active[tiab] OR Chronic Active Hepatitis[tiab] OR Hepatitis, Chronic Persistent[tiab] OR Chronic Persistent Hepatitides[tiab] OR Chronic Persistent Hepatitis[tiab]	81.884
#2	**Liver Cirrhosis, Biliary[Mesh**] OR Liver Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary liver cirrhosis[tiab] OR Liver Cirrhoses, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary 1[tiab] OR Liver Cirrhosis, Obstructive[tiab] OR Obstructive Liver Cirrhosis[tiab] OR **Primary Biliary Cholangitis[tiab]** OR Biliary Cholangitides, Primary[tiab] OR Biliary Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitides, Primary Biliary[tiab] OR Cholangitis, Primary Biliary[tiab] OR Primary Biliary Cholangitides[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive[tiab] OR Primary Biliary Cirrhosis[tiab] OR PBC[tiab]	19.689
#3	**"Cholangitis, Sclerosing"[Mesh]** OR Cholangitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangiitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangiitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangiitides[tiab] OR Sclerosing Cholangiitis[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangitides, Primary Sclerosing[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitides, Primary[tiab] OR Sclerosing Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Primary Sclerosing[tiab] OR PSC[tiab]	25.086
#4	#1 OR #2 OR #3	120.024
Intervention		
#5	**Elasticity Imaging Techniques[Mesh]** OR elastograph*[tiab] OR Elasticity Imaging Technique[tiab] OR Imaging Technique, Elasticity[tiab] OR Imaging Techniques, Elasticity[tiab] OR Technique, Elasticity Imaging[tiab] OR Techniques, Elasticity Imaging[tiab] OR Tissue Elasticity Imaging[tiab] OR Elasticity Imaging, Tissue[tiab] OR Elasticity Imagings, Tissue[tiab] OR Imaging, Tissue Elasticity[tiab] OR Imagings, Tissue Elasticity[tiab] OR Tissue Elasticity Imagings[tiab] OR Elastography[tiab] OR Elastographies[tiab] OR Vibro-Acoustography[tiab] OR Vibro Acoustography[tiab] OR Vibro-Acoustographies[tiab] OR Magnetic Resonance Elastography[tiab] OR Elastographies, Magnetic Resonance[tiab] OR Elastography, Magnetic Resonance[tiab] OR Magnetic Resonance Elastographies[tiab] OR Resonance Elastographies, Magnetic[tiab] OR Resonance Elastography, Magnetic[tiab] OR Sonoelastography[tiab] OR Sonoelastographies[tiab] OR Acoustic Radiation Force Impulse Imaging[tiab] OR ARFI Imaging[tiab] OR ARFI Imagings[tiab] OR Imaging, ARFI[tiab] OR Imagings, ARFI[tiab] OR Elastograms[tiab] OR Elastogram[tiab]	21.524
#6	("Liver"[Mesh] OR liver[tiab]) AND (**Biopsy[Mesh]** OR biopsy[tiab])	52.157
#7	#4 AND #5 AND #6	768

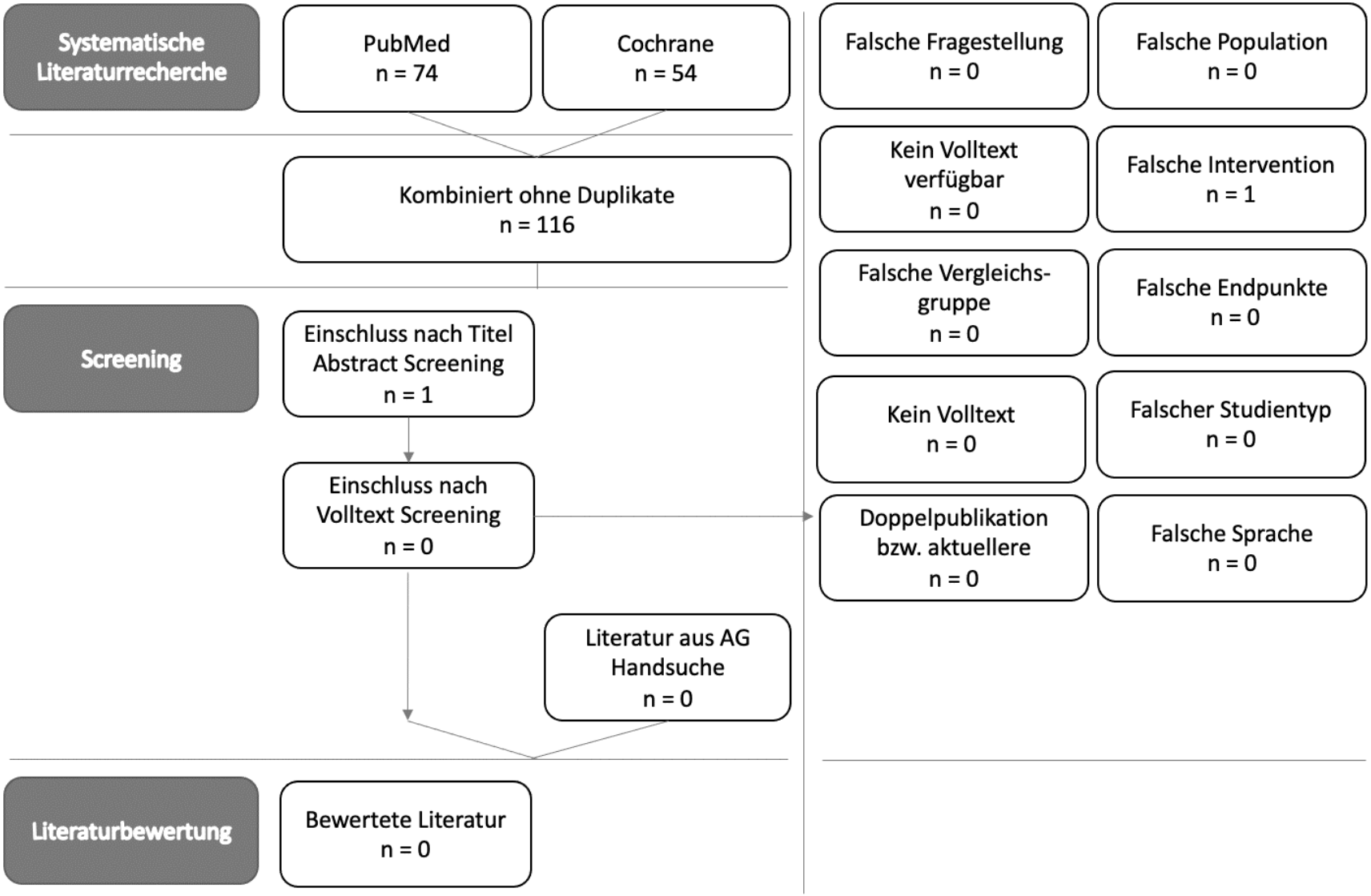
Filter		
#8	"Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR “Double-Blind Method”[Mesh] OR ((randomised[tiab] OR randomized[tiab]) AND (trial[tiab] OR trials[tiab])) OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR doubled[tiab] OR triple[tiab] OR tripled[tiab] OR treble[tiab] OR treble[tiab]) AND (blind*[tiab] OR mask*[tiab])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab])	1.675.765
#9	#7 AND #8	75
#10	Abstract available, Deutsch und Englisch	74
#11	Publikationszeitraum 1970 - date of search	**74**

PICO 1.4 Recherche Cochrane nach RCTs (15.12.2022)

Search Name:	AIH 1.4 RCTs	
ID	**Search**	**Hits**
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	38
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis, Chronic] explode all trees	3700
#3	(Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitis, Autoimmune OR Autoimmune Hepatitides OR Hepatitides, Autoimmune OR Autoimmune Chronic Hepatitis OR Autoimmune Chronic Hepatitides OR Chronic Hepatitides, Autoimmune OR Chronic Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitides, Autoimmune Chronic OR Hepatitis, Autoimmune Chronic OR Autoimmune Hepatitis OR AIH OR "Hepatitis, Chronic" OR Hepatitis, Chronic OR Chronic Hepatitis OR Cryptogenic Chronic Hepatitis OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic OR Hepatitis, Chronic Active OR Chronic Active Hepatitis OR Hepatitis, Chronic Persistent OR Chronic Persistent Hepatitides OR Chronic Persistent Hepatitis):ti,ab,kw	12354
#4	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	337
#5	(Liver Cirrhosis, Biliary OR Liver Cirrhosis, Biliary OR Biliary liver cirrhosis OR Liver Cirrhoses, Biliary OR Biliary Cirrhosis OR Cirrhosis, Biliary OR Biliary Cirrhosis, Primary 1 OR Liver Cirrhosis, Obstructive OR Obstructive Liver Cirrhosis OR Primary Biliary Cholangitis OR Biliary Cholangitides, Primary OR Biliary Cholangitis, Primary OR Cholangitides, Primary Biliary OR Cholangitis, Primary Biliary OR Primary Biliary Cholangitides OR Biliary Cirrhosis, Primary OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive OR Primary Biliary Cirrhosis OR PBC):ti,ab,kw	1681
#6	MeSH descriptor: [Cholangitis, Sclerosing] explode all trees	111
#7	("Cholangitis, Sclerosing" OR Cholangitis, Sclerosing OR Cholangitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangitides OR Sclerosing Cholangitis OR Cholangiitis, Sclerosing OR Cholangiitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangiitides OR Sclerosing Cholangiitis OR Primary Sclerosing Cholangitis OR Cholangitides, Primary Sclerosing OR Primary Sclerosing	731

	Cholangitides OR Sclerosing Cholangitides, Primary OR Sclerosing Cholangitis, Primary OR Cholangitis, Primary Sclerosing OR PSC):ti,ab,kw	
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	14452
#9	MeSH descriptor: [Elasticity Imaging Techniques] explode all trees	172
#10	(Elasticity Imaging Techniques OR elastograph* OR Elasticity Imaging Technique OR Imaging Technique, Elasticity OR Imaging Techniques, Elasticity OR Technique, Elasticity Imaging OR Techniques, Elasticity Imaging OR Tissue Elasticity Imaging OR Elasticity Imaging, Tissue OR Elasticity Imagings, Tissue OR Imaging, Tissue Elasticity OR Imagings, Tissue Elasticity OR Tissue Elasticity Imagings OR Elastography OR Elastographies OR Vibro-Acoustography OR Vibro Acoustography OR Vibro-Acoustographies OR Magnetic Resonance Elastography OR Elastographies, Magnetic Resonance OR Elastography, Magnetic Resonance OR Magnetic Resonance Elastographies OR Resonance Elastographies, Magnetic OR Resonance Elastography, Magnetic OR Sonoelastography OR Sonoelastographies OR Acoustic Radiation Force Impulse Imaging OR ARFI Imaging OR ARFI Imagings OR Imaging, ARFI OR Imagings, ARFI OR Elastograms OR Elastogram):ti,ab,kw	1154
#11	#9 OR #10	1154
#12	MeSH descriptor: [Liver] explode all trees	3504
#13	(liver):ti,ab,kw	58673
#14	#12 OR #13	58699
#15	MeSH descriptor: [Biopsy] explode all trees	6048
#16	(biops* OR biopsy):ti,ab,kw	35474
#17	#15 OR #16	36497
#18	#14 AND #17	4500
#19	#8 AND #11 AND #18	56
#20	#19 with Publication Year from 1970 to present, in Trials	**54**

PICO 1.4 RCT

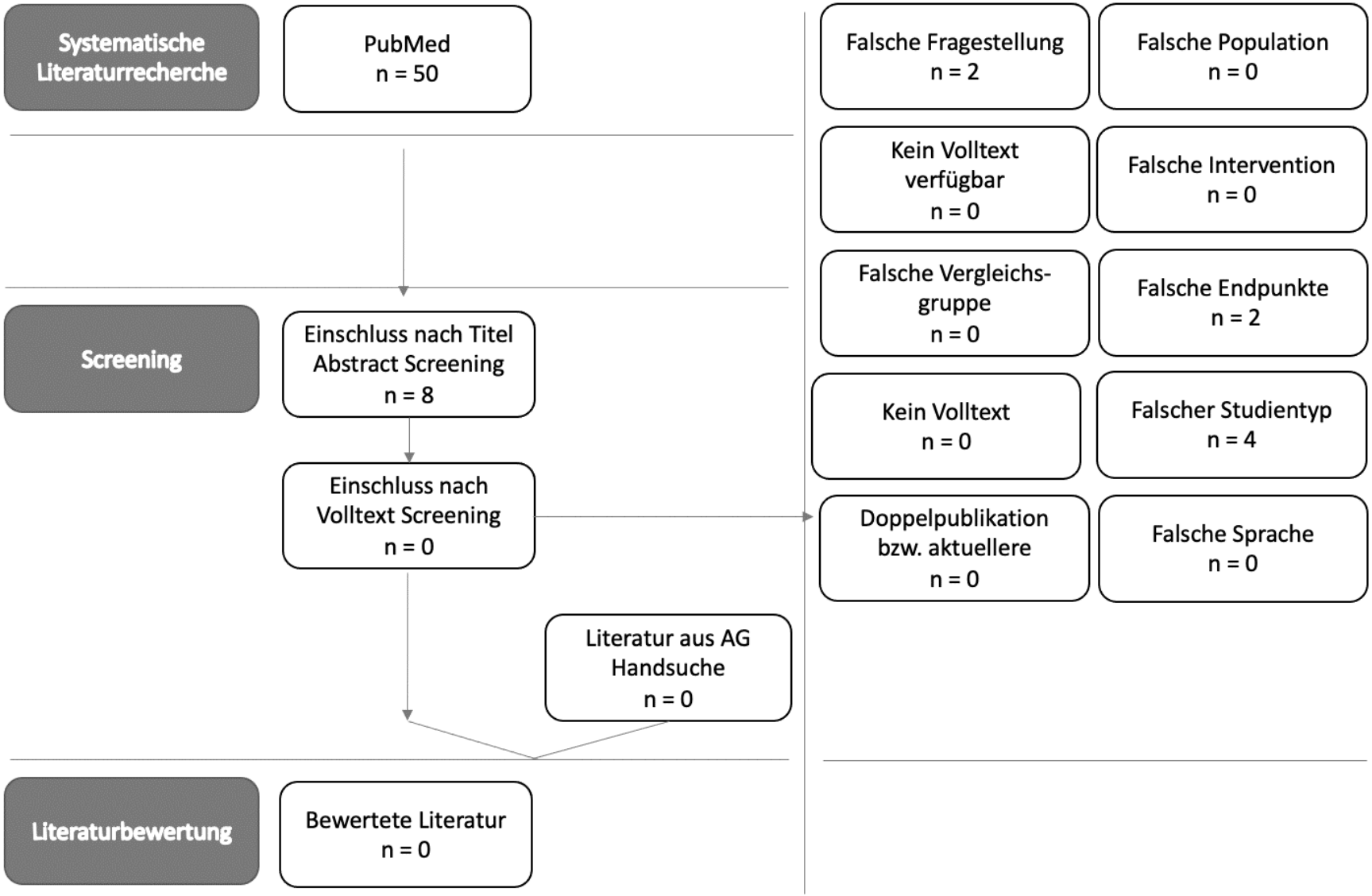

Systematische Literaturrecherche
PubMed n = 74
Cochrane n = 54
Kombiniert ohne Duplikate n = 116
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening n = 1
Einschluss nach Volltext Screening n = 0
Literatur aus AG Handsuche n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur n = 0
Falsche Fragestellung n = 0
Falsche Population n = 0
Kein Volltext verfügbar n = 0
Falsche Intervention n = 1
Falsche Vergleichs-gruppe n = 0
Falsche Endpunkte n = 0
Kein Volltext n = 0
Falscher Studientyp n = 0
Doppelpublikation bzw. aktuellere n = 0
Falsche Sprache n = 0

PICO 1.5

PICO 1.5 Recherche Pubmed ohne Beschränkung des Publikationstyps (11.08.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab]	11.985
#2	**Liver Cirrhosis, Biliary[Mesh**] OR Liver Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary liver cirrhosis[tiab] OR Liver Cirrhoses, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary 1[tiab] OR Liver Cirrhosis, Obstructive[tiab] OR Obstructive Liver Cirrhosis[tiab] OR **Primary Biliary Cholangitis[tiab]** OR Biliary Cholangitides, Primary[tiab] OR Biliary Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitides, Primary Biliary[tiab] OR Cholangitis, Primary Biliary[tiab] OR Primary Biliary Cholangitides[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive[tiab] OR Primary Biliary Cirrhosis[tiab] OR PBC[tiab]	19.343
#3	**"Cholangitis, Sclerosing"[Mesh]** OR Cholangitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangiitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangiitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangiitides[tiab] OR Sclerosing Cholangiitis[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangitides, Primary Sclerosing[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitides, Primary[tiab] OR Sclerosing Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Primary Sclerosing[tiab] OR PSC[tiab]	24.649
#4	#1 OR #2 OR #3	50.378
Intervention		
#5	Vitamin D[Mesh] OR vitamin[tiab] OR calcitriol[tiab] OR **"Vitamins" [Pharmacological Action]**	431.146
#6	supplement*[tiab] OR **"Dietary Supplements"[Mesh]** OR Dietary Supplement[tiab] OR Supplements, Dietary[tiab] OR Dietary Supplementations[tiab] OR Supplementations, Dietary[tiab] OR Food Supplementations[tiab] OR Food Supplements[tiab] OR Food Supplement[tiab] OR Supplement, Food[tiab] OR Supplements, Food[tiab] OR Nutraceuticals[tiab] OR Nutraceutical[tiab] OR Nutriceuticals[tiab] OR Nutriceutical[tiab] OR Neutraceuticals[tiab] OR Neutraceutical[tiab] OR Herbal Supplements[tiab] OR Herbal Supplement[tiab] OR Supplement, Herbal[tiab] OR Supplements, Herbal[tiab]	433.655
#7	#4 AND #5 AND #6	123
Filter		
#8	Abstract available, Deutsch und Englisch	117
#9	Publikationszeitraum 2012 - 2022	**50**

PICO 1.5


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 50
Falsche Fragestellung
n = 2
Falsche Population
n = 0
Kein Volltext verfügbar
n = 0
Falsche Intervention
n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe
n = 0
Falsche Endpunkte
n = 2
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening
n = 8
Kein Volltext
n = 0
Falscher Studientyp
n = 4
Einschluss nach Volltext Screening
n = 0
Doppelpublikation bzw. aktuellere
n = 0
Falsche Sprache
n = 0
Literatur aus AG Handsuche
n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur
n = 0

PICO 1.5 Recherche Pubmed nach RCTs (15.12.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab] OR **"Hepatitis, Chronic"[Mesh]** OR Hepatitis, Chronic[tiab] OR Chronic Hepatitis[tiab] OR Cryptogenic Chronic Hepatitis[tiab] OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic[tiab] OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic[tiab] OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic[tiab] OR Hepatitis, Chronic Active[tiab] OR Chronic Active Hepatitis[tiab] OR Hepatitis, Chronic Persistent[tiab] OR Chronic Persistent Hepatitides[tiab] OR Chronic Persistent Hepatitis[tiab]	81.884
#2	**Liver Cirrhosis, Biliary[Mesh**] OR Liver Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary liver cirrhosis[tiab] OR Liver Cirrhoses, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary 1[tiab] OR Liver Cirrhosis, Obstructive[tiab] OR Obstructive Liver Cirrhosis[tiab] OR **Primary Biliary Cholangitis[tiab]** OR Biliary Cholangitides, Primary[tiab] OR Biliary Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitides, Primary Biliary[tiab] OR Cholangitis, Primary Biliary[tiab] OR Primary Biliary Cholangitides[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive[tiab] OR Primary Biliary Cirrhosis[tiab] OR PBC[tiab]	19.689
#3	**"Cholangitis, Sclerosing"[Mesh]** OR Cholangitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangiitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangiitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangiitides[tiab] OR Sclerosing Cholangiitis[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangitides, Primary Sclerosing[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitides, Primary[tiab] OR Sclerosing Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Primary Sclerosing[tiab] OR PSC[tiab]	25.086
#4	#1 OR #2 OR #3	120.024
Intervention		
#5	Vitamin D[Mesh] OR vitamin[tiab] OR calcitriol[tiab] OR **"Vitamins" [Pharmacological Action]**	436.463
#6	supplement*[tiab] OR **"Dietary Supplements"[Mesh]** OR Dietary Supplement[tiab] OR Supplements, Dietary[tiab] OR Dietary Supplementations[tiab] OR Supplementations, Dietary[tiab] OR Food Supplementations[tiab] OR Food Supplements[tiab] OR Food Supplement[tiab] OR Supplement, Food[tiab] OR Supplements, Food[tiab] OR Nutraceuticals[tiab] OR Nutraceutical[tiab] OR Nutriceuticals[tiab] OR Nutriceutical[tiab] OR Neutraceuticals[tiab] OR Neutraceutical[tiab] OR Herbal Supplements[tiab] OR Herbal Supplement[tiab] OR Supplement, Herbal[tiab] OR Supplements, Herbal[tiab]	445.722
#7	#4 AND #5 AND #6	227
Filter		

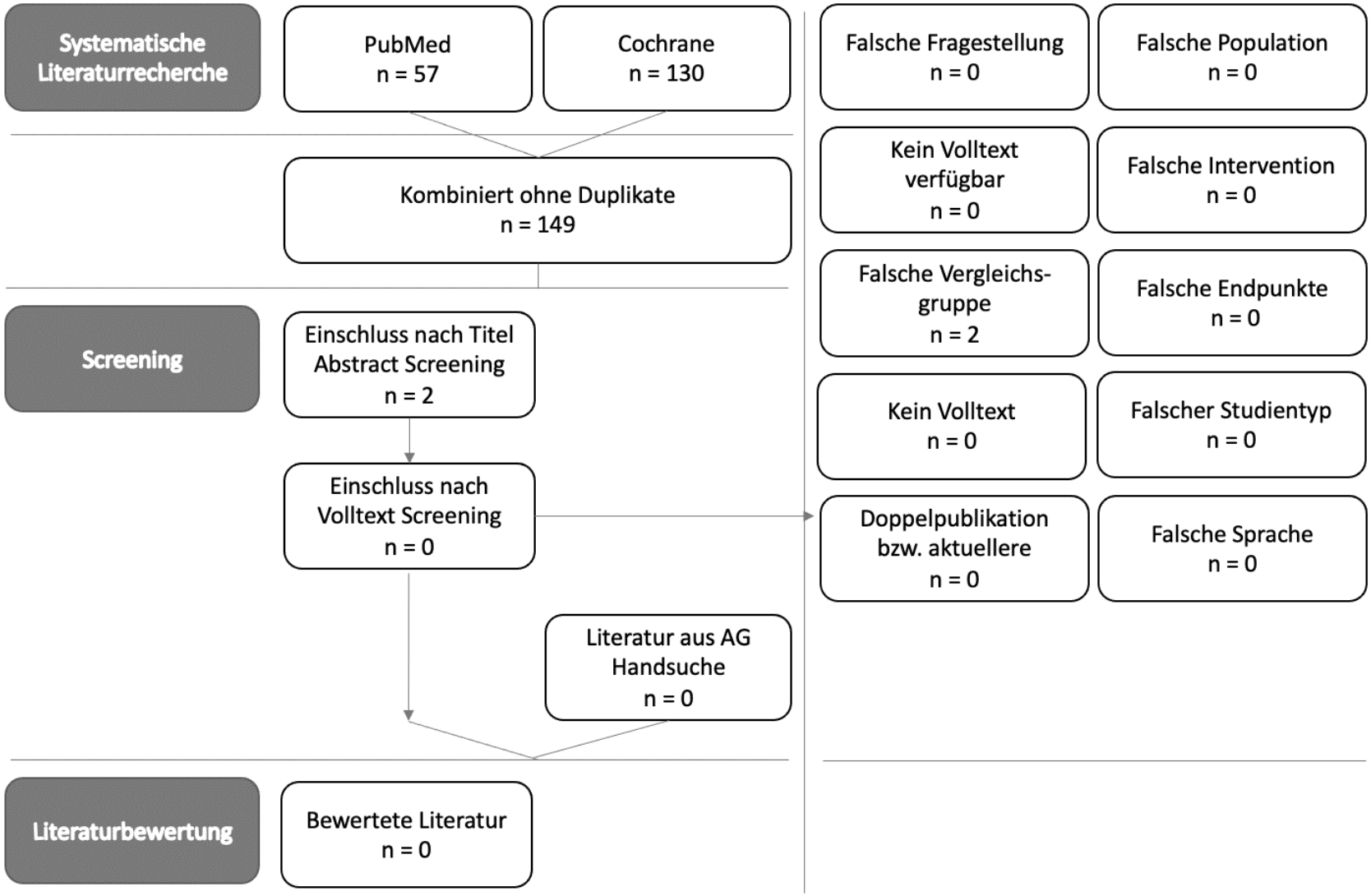
#8	"Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Double-Blind Method"[Mesh] OR ((randomised[tiab] OR randomized[tiab]) AND (trial[tiab] OR trials[tiab])) OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR doubled[tiab] OR triple[tiab] OR tripled[tiab] OR treble[tiab] OR treble[tiab]) AND (blind*[tiab] OR mask*[tiab])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab])	1.675.765
#9	#7 AND #8	58
#10	Abstract available, Deutsch und Englisch	57
#11	Publikationszeitraum 1970 - date of search	**57**

PICO 1.5 Recherche Cochrane nach RCTs (15.12.2022)

Search Name:	**AIH 1.5 RCTs**	
ID	**Search**	**Hits**
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	38
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis, Chronic] explode all trees	3700
#3	(Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitis, Autoimmune OR Autoimmune Hepatitides OR Hepatitides, Autoimmune OR Autoimmune Chronic Hepatitis OR Autoimmune Chronic Hepatitides OR Chronic Hepatitides, Autoimmune OR Chronic Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitides, Autoimmune Chronic OR Hepatitis, Autoimmune Chronic OR Autoimmune Hepatitis OR AIH OR "Hepatitis, Chronic" OR Hepatitis, Chronic OR Chronic Hepatitis OR Cryptogenic Chronic Hepatitis OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic OR Hepatitis, Chronic Active OR Chronic Active Hepatitis OR Hepatitis, Chronic Persistent OR Chronic Persistent Hepatitides OR Chronic Persistent Hepatitis):ti,ab,kw	12354
#4	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	337
#5	(Liver Cirrhosis, Biliary OR Liver Cirrhosis, Biliary OR Biliary liver cirrhosis OR Liver Cirrhoses, Biliary OR Biliary Cirrhosis OR Cirrhosis, Biliary OR Biliary Cirrhosis, Primary 1 OR Liver Cirrhosis, Obstructive OR Obstructive Liver Cirrhosis OR Primary Biliary Cholangitis OR Biliary Cholangitides, Primary OR Biliary Cholangitis, Primary OR Cholangitides, Primary Biliary OR Cholangitis, Primary Biliary OR Primary Biliary Cholangitides OR Biliary Cirrhosis, Primary OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive OR Primary Biliary Cirrhosis OR PBC):ti,ab,kw	1681
#6	MeSH descriptor: [Cholangitis, Sclerosing] explode all trees	111
#7	("Cholangitis, Sclerosing" OR Cholangitis, Sclerosing OR Cholangitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangitides OR Sclerosing Cholangitis OR Cholangiitis, Sclerosing OR Cholangiitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangiitides OR Sclerosing Cholangiitis OR Primary Sclerosing Cholangitis OR Cholangitides, Primary Sclerosing OR Primary Sclerosing Cholangitides OR Sclerosing Cholangitides, Primary OR Sclerosing Cholangitis, Primary OR Cholangitis, Primary Sclerosing OR PSC):ti,ab,kw	731

#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	14452
#9	MeSH descriptor: [Vitamin D] explode all trees	6238
#10	(Vitamin D OR vitamin OR calcitriol OR Vitamins):ti,ab,kw	36177
#11	#9 OR #10	36419
#12	MeSH descriptor: [Dietary Supplements] explode all trees	14804
#13	(supplement* OR "Dietary Supplements" OR Dietary Supplement OR Supplements, Dietary OR Dietary Supplementations OR Supplementations, Dietary OR Food Supplementations OR Food Supplements OR Food Supplement OR Supplement, Food OR Supplements, Food OR Nutraceuticals OR Nutraceutical OR Nutriceuticals OR Nutriceutical OR Neutraceuticals OR Neutraceutical OR Herbal Supplements OR Herbal Supplement OR Supplement, Herbal OR Supplements, Herbal):ti,ab,kw	82283
#14	#12 OR #13	84029
#15	#8 AND #11 AND #14	134
#16	#15 with Publication Year from 1970 to present, in Trials	**130**

PICO 1.5 RCT


Systematische Literaturrecherche
PubMed n = 57
Cochrane n = 130
Kombiniert ohne Duplikate n = 149
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening n = 2
Einschluss nach Volltext Screening n = 0
Literatur aus AG Handsuche n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur n = 0
Falsche Fragestellung n = 0
Falsche Population n = 0
Kein Volltext verfügbar n = 0
Falsche Intervention n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe n = 2
Falsche Endpunkte n = 0
Kein Volltext n = 0
Falscher Studientyp n = 0
Doppelpublikation bzw. aktuellere n = 0
Falsche Sprache n = 0

PICO 2.1

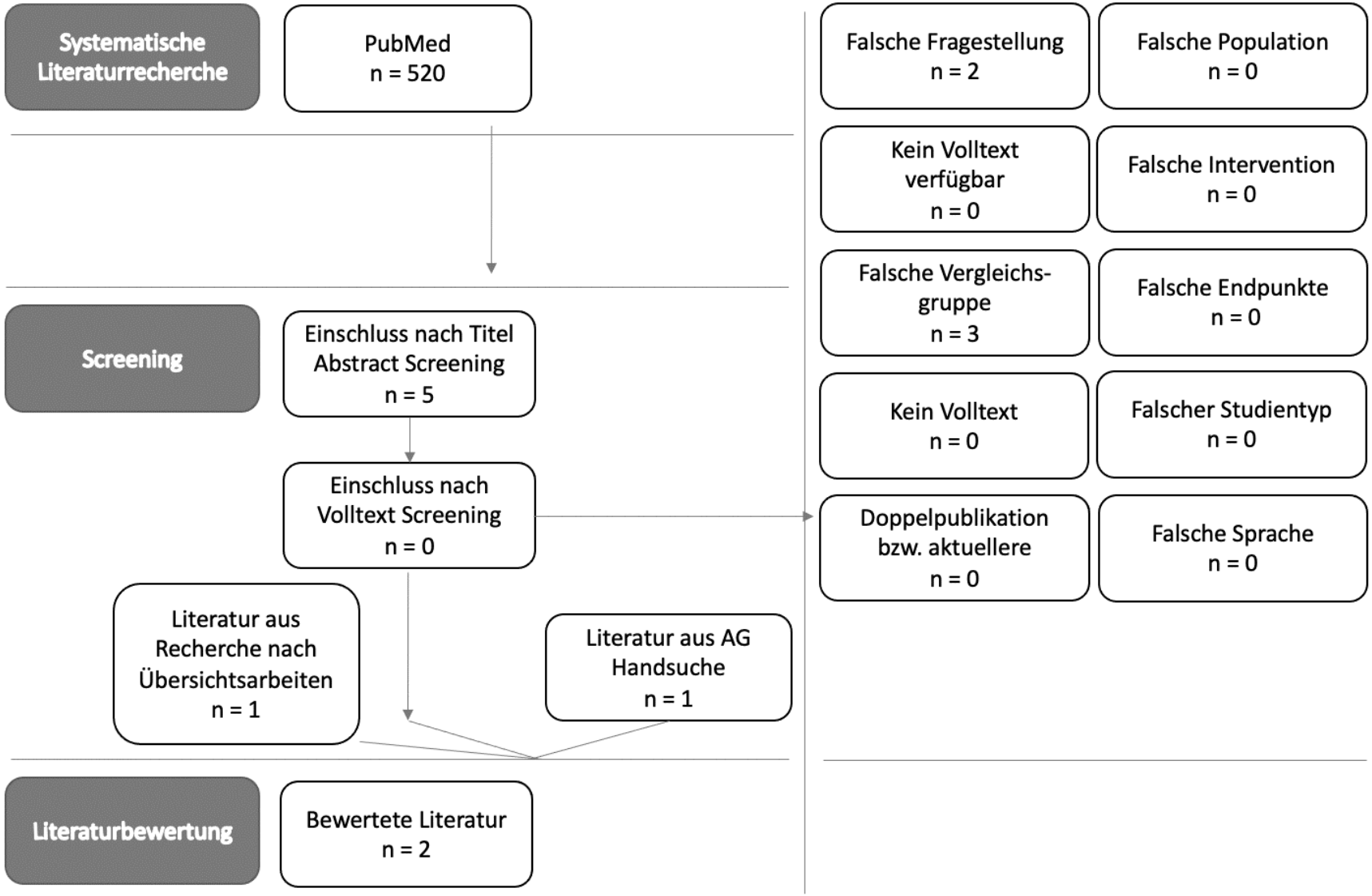
PICO 2.1 Recherche Pubmed ohne Beschränkung des Publikationstyps (16.11.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab] OR **"Hepatitis, Chronic"[Mesh]** OR Hepatitis, Chronic[tiab] OR Chronic Hepatitis[tiab] OR Cryptogenic Chronic Hepatitis[tiab] OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic[tiab] OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic[tiab] OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic[tiab] OR Hepatitis, Chronic Active[tiab] OR Chronic Active Hepatitis[tiab] OR Hepatitis, Chronic Persistent[tiab] OR Chronic Persistent Hepatitides[tiab] OR Chronic Persistent Hepatitis[tiab]	81.657
Intervention		
#2	**Prednisone[Mesh]** OR prednison*[tiab] OR **Prednisolone[Mesh]** OR prednisolon*[tiab]	119.629
#3	**Azathioprine[Mesh]** OR Azathioprin*[tiab]	24.491
#4	#2 OR #3	134.517
#5	#1 AND #4	**2.448**
Outcome		

#6	**"Survival"[Mesh]** OR surviv*[tiab] OR **"Disease Progression"[Mesh]** OR Disease Progression*[tiab] OR Progression, Disease[tiab] OR Progressions, Disease[tiab] OR Disease Exacerbation[tiab] OR progress*[tiab] OR **"Fibrosis"[Mesh]** OR Fibrosis[tiab] OR Fibroses[tiab] OR Cirrhosis[tiab] OR Normalization liver enzyme[tiab] OR liver enzyme normalization[tiab] OR **"Transaminases"[Mesh]** OR Aminotransferases[tiab] OR Aminotransferase[tiab] OR Transaminase[tiab] OR **"Alanine Transaminase"[Mesh]** OR Transaminase, Alanine[tiab] OR Glutamic-Alanine Transaminase[tiab] OR Glutamic Alanine Transaminase[tiab] OR Transaminase, Glutamic-Alanine[tiab] OR Alanine-2-Oxoglutarate Aminotransferase[tiab] OR Alanine 2 Oxoglutarate Aminotransferase[tiab] OR Aminotransferase, Alanine-2-Oxoglutarate Alanine Aminotransferase[tiab] OR Aminotransferase, Alanine[tiab] OR Glutamic-Pyruvic Transaminase[tiab] OR Glutamic Pyruvic Transaminase[tiab] OR Transaminase, Glutamic-Pyruvic[tiab] OR ALT[tiab] OR **"Aspartate Aminotransferases"[Mesh]** OR Aminotransferases, Aspartate[tiab] OR Aspartate Apoaminotransferase[tiab] OR Apoaminotransferase, Aspartate[tiab] OR Aspartate Transaminase[tiab] OR Transaminase, Aspartate[tiab] OR Glutamic-Oxaloacetic Transaminase[tiab] OR Glutamic Oxaloacetic Transaminase[tiab] OR Transaminase, Glutamic-Oxaloacetic[tiab] OR L-Aspartate-2-Oxoglutarate Aminotransferase[tiab] OR Aminotransferase, L-Aspartate-2-Oxoglutarate[tiab] OR L Aspartate 2 Oxoglutarate Aminotransferase[tiab] OR Aspartate Aminotransferase[tiab] OR Aminotransferase, Aspartate[tiab] OR Glutamate-Aspartate Transaminase[tiab] OR Glutamate Aspartate Transaminase[tiab] OR Transaminase, Glutamate-Aspartate[tiab] OR SGOT[tiab] OR Serum Glutamic-Oxaloacetic Transaminase[tiab] OR Glutamic-Oxaloacetic Transaminase, Serum[tiab] OR Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase[tiab] OR Transaminase, Serum Glutamic-Oxaloacetic[tiab] OR AST[tiab] OR **"Immunoglobulin G"[Mesh]** OR Immunoglobulin G[tiab] OR IgG[tiab] OR IgG Antibody[tiab] OR Antibody, IgG[tiab] OR Gamma Globulin, 7S[tiab] OR 7S Gamma Globulin[tiab] OR IgG2A[tiab] OR IgG2B[tiab] OR Polyglobin[tiab] OR Allerglobuline[tiab] OR IgGT[tiab] OR Immunoglobulin GT[tiab] OR GT, Immunoglobulin[tiab] OR IgG1[tiab] OR IgG4[tiab] OR IgG2[tiab] OR IgG3[tiab]	3.179.345
#7	#5 AND #6	1.377
Filter		

#8	Address[pt] OR "Autobiography"[pt] OR "Bibliography"[pt] OR "Biography"[pt] OR "Clinical Trial Protocol"[pt] OR "Clinical Trial, Phase I"[pt] OR "Clinical Trial, Veterinary"[pt] OR "Comment"[pt] OR "Congress"[pt] OR "Consensus Development Conference"[pt] OR "Consensus Development Conference, NIH"[pt] OR "Corrected and Republished Article"[pt] OR "Dataset"[pt] OR "Dictionary"[pt] OR "Directory"[pt] OR "Duplicate Publication"[pt] OR "Editorial"[pt] OR "Electronic Supplementary Materials"[pt] OR "English Abstract"[pt] OR "Festschrift"[pt] OR "Government Publication"[pt] OR "Guideline"[pt] OR "Historical Article"[pt] OR "Interactive Tutorial"[pt] OR "Interview"[pt] OR "Introductory Journal Article"[pt] OR "Lecture"[pt] OR "Legal Case"[pt] OR "Legislation"[pt] OR "Letter"[pt] OR "News"[pt] OR "Newspaper Article"[pt] OR "Observational Study, Veterinary"[pt] OR "Overall"[pt] OR "Patient Education Handout"[pt] OR "Periodical Index"[pt] OR "Personal Narrative"[pt] OR "Portrait"[pt] OR "Practice Guideline"[pt] OR "Preprint"[pt] OR "Published Erratum"[pt] OR "Research Support, American Recovery and Reinvestment Act"[pt] OR "Research Support, N.I.H., Extramural"[pt] OR "Research Support, N.I.H., Intramural"[pt] OR "Research Support, Non-U.S. Gov't"[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S."[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't, P.H.S."[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't"[pt] OR "Retracted Publication"[pt] OR "Retraction of Publication"[pt] OR "Scientific Integrity Review"[pt] OR "Technical Report"[pt] OR "Twin Study"[pt] OR "Validation Study"[pt] OR "Video-Audio Media"[pt] OR "Webcast"[pt]	14.144.408
#9	#7 NOT #8	1.003
#10	Abstract available, Deutsch und Englisch	1.087
#11	Publikationszeitraum 2012 - 2022	**520**

PICO 2.1


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 520
Falsche Fragestellung
n = 2
Falsche Population
n = 0
Kein Volltext verfügbar
n = 0
Falsche Intervention
n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe
n = 3
Falsche Endpunkte
n = 0
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening
n = 5
Kein Volltext
n = 0
Falscher Studientyp
n = 0
Einschluss nach Volltext Screening
n = 0
Doppelpublikation bzw. aktuellere
n = 0
Falsche Sprache
n = 0
Literatur aus Recherche nach Übersichtsarbeiten
n = 1
Literatur aus AG Handsuche
n = 1
Literaturbewertung
Bewertete Literatur
n = 2

PICO 2.1 Recherche Pubmed nach RCTs (15.12.2022)

AG 2.1 AIH Therapie		
Nummer	**Suchbegriffe**	**Treffer**
Population		
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab] OR **"Hepatitis, Chronic"[Mesh]** OR Hepatitis, Chronic[tiab] OR Chronic Hepatitis[tiab] OR Cryptogenic Chronic Hepatitis[tiab] OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic[tiab] OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic[tiab] OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic[tiab] OR Hepatitis, Chronic Active[tiab] OR Chronic Active Hepatitis[tiab] OR Hepatitis, Chronic Persistent[tiab] OR Chronic Persistent Hepatitides[tiab] OR Chronic Persistent Hepatitis[tiab]	81.884
Intervention		
#2	**Prednisone[Mesh]** OR prednison*[tiab] OR **Prednisolone[Mesh]** OR prednisolon*[tiab]	119.629
#3	**Azathioprine[Mesh]** OR Azathioprin*[tiab]	24.491
#4	#2 OR #3	134.517
#5	#1 AND #4	**2.448**
Outcome		

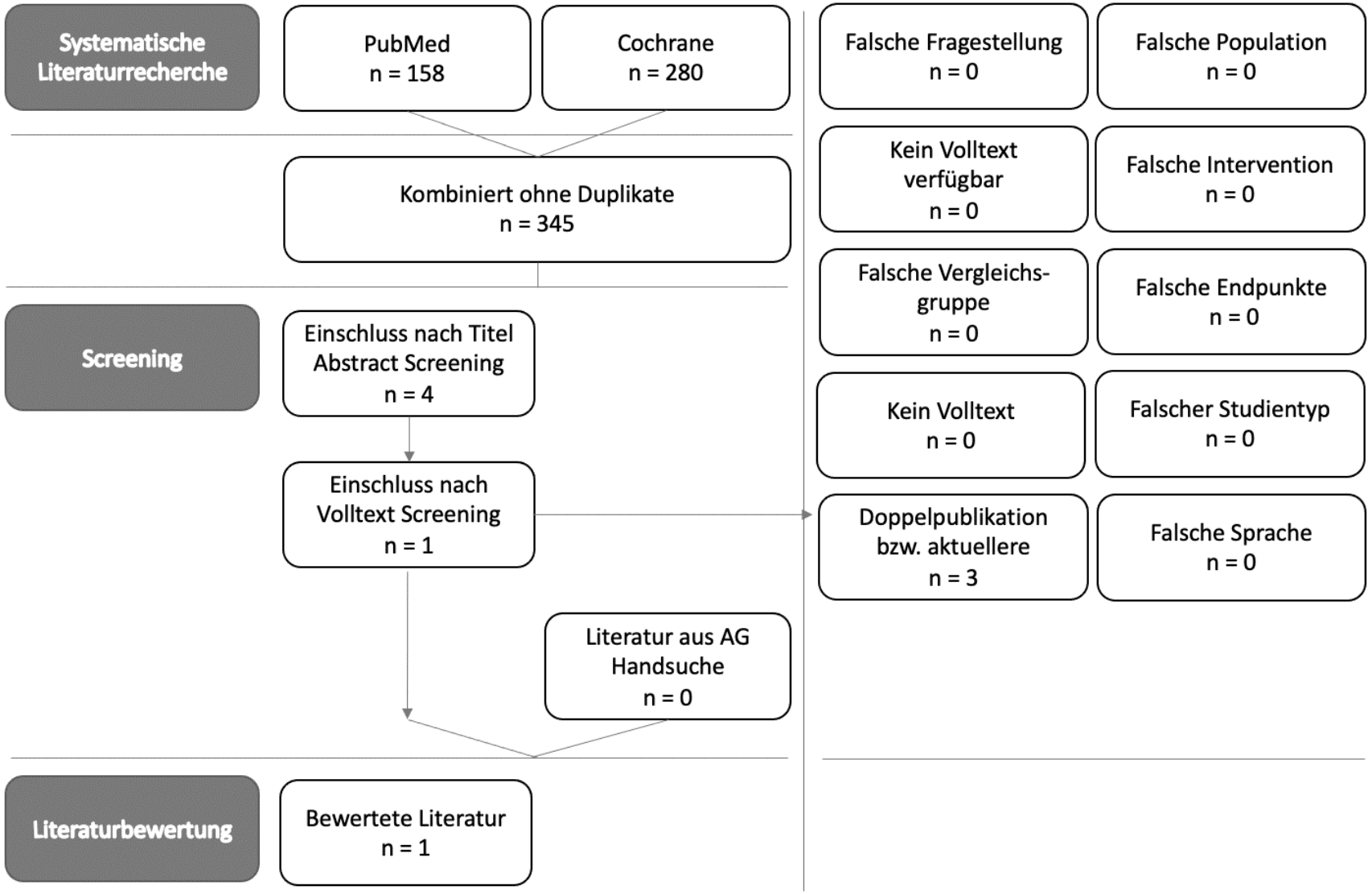
#6	**"Survival"[Mesh]** OR surviv*[tiab] OR **"Disease Progression"[Mesh]** OR Disease Progression*[tiab] OR Progression, Disease[tiab] OR Progressions, Disease[tiab] OR Disease Exacerbation[tiab] OR progress*[tiab] OR **"Fibrosis"[Mesh]** OR Fibrosis[tiab] OR Fibroses[tiab] OR Cirrhosis[tiab] OR Normalization liver enzyme[tiab] OR liver enzyme normalization[tiab] OR **"Transaminases"[Mesh]** OR Aminotransferases[tiab] OR Aminotransferase[tiab] OR Transaminase[tiab] OR **"Alanine Transaminase"[Mesh]** OR Transaminase, Alanine[tiab] OR Glutamic-Alanine Transaminase[tiab] OR Glutamic Alanine Transaminase[tiab] OR Transaminase, Glutamic-Alanine[tiab] OR Alanine-2-Oxoglutarate Aminotransferase[tiab] OR Alanine 2 Oxoglutarate Aminotransferase[tiab] OR Aminotransferase, Alanine-2-Oxoglutarate Alanine Aminotransferase[tiab] OR Aminotransferase, Alanine[tiab] OR Glutamic-Pyruvic Transaminase[tiab] OR Glutamic Pyruvic Transaminase[tiab] OR Transaminase, Glutamic-Pyruvic[tiab] OR ALT[tiab] OR **"Aspartate Aminotransferases"[Mesh]** OR Aminotransferases, Aspartate[tiab] OR Aspartate Apoaminotransferase[tiab] OR Apoaminotransferase, Aspartate[tiab] OR Aspartate Transaminase[tiab] OR Transaminase, Aspartate[tiab] OR Glutamic-Oxaloacetic Transaminase[tiab] OR Glutamic Oxaloacetic Transaminase[tiab] OR Transaminase, Glutamic-Oxaloacetic[tiab] OR L-Aspartate-2-Oxoglutarate Aminotransferase[tiab] OR Aminotransferase, L-Aspartate-2-Oxoglutarate[tiab] OR L Aspartate 2 Oxoglutarate Aminotransferase[tiab] OR Aspartate Aminotransferase[tiab] OR Aminotransferase, Aspartate[tiab] OR Glutamate-Aspartate Transaminase[tiab] OR Glutamate Aspartate Transaminase[tiab] OR Transaminase, Glutamate-Aspartate[tiab] OR SGOT[tiab] OR Serum Glutamic-Oxaloacetic Transaminase[tiab] OR Glutamic-Oxaloacetic Transaminase, Serum[tiab] OR Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase[tiab] OR Transaminase, Serum Glutamic-Oxaloacetic[tiab] OR AST[tiab] OR **"Immunoglobulin G"[Mesh]** OR Immunoglobulin G[tiab] OR IgG[tiab] OR IgG Antibody[tiab] OR Antibody, IgG[tiab] OR Gamma Globulin, 7S[tiab] OR 7S Gamma Globulin[tiab] OR IgG2A[tiab] OR IgG2B[tiab] OR Polyglobin[tiab] OR Allerglobuline[tiab] OR IgGT[tiab] OR Immunoglobulin GT[tiab] OR GT, Immunoglobulin[tiab] OR IgG1[tiab] OR IgG4[tiab] OR IgG2[tiab] OR IgG3[tiab]	3.179.345
#7	#5 AND #6	1.377
Filter		
#8	"Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR “Double-Blind Method”[Mesh] OR ((randomised[tiab] OR randomized[tiab]) AND (trial[tiab] OR trials[tiab])) OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR doubled[tiab] OR triple[tiab] OR tripled[tiab] OR treble[tiab] OR treble[tiab]) AND (blind*[tiab] OR mask*[tiab])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab])	1.675.765
#9	#7 AND #8	173

#10	Abstract available, Deutsch und Englisch	158
#11	Publikationszeitraum 1970 - date of search	**158**

PICO 2.1 Recherche Cochrane nach RCTs (15.12.2022)

Search Name:	**AIH 2.1 RCTs**	
ID	**Search**	**Hits**
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	38
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis, Chronic] explode all trees	3700
#3	(Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitis, Autoimmune OR Autoimmune Hepatitides OR Hepatitides, Autoimmune OR Autoimmune Chronic Hepatitis OR Autoimmune Chronic Hepatitides OR Chronic Hepatitides, Autoimmune OR Chronic Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitides, Autoimmune Chronic OR Hepatitis, Autoimmune Chronic OR Autoimmune Hepatitis OR AIH OR "Hepatitis, Chronic" OR Hepatitis, Chronic OR Chronic Hepatitis OR Cryptogenic Chronic Hepatitis OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic OR Hepatitis, Chronic Active OR Chronic Active Hepatitis OR Hepatitis, Chronic Persistent OR Chronic Persistent Hepatitides OR Chronic Persistent Hepatitis):ti,ab,kw	12354
#4	#1 OR #2 OR #3	12354
#5	MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees	4189
#6	MeSH descriptor: [Prednisolone] explode all trees	5186
#7	(Prednisone OR prednison* OR Prednisolone OR prednisolon*):ti,ab,kw	17382
#8	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1257
#9	(Azathioprine OR Azathioprin*):ti,ab,kw	3424
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	20999
#11	#4 AND #10	310
#12	#11 with Publication Year from 1970 to present, in Trials	304
#13	#12 NOT (ct.gov OR ICRTP)	**280**

PICO 2.1 RCT

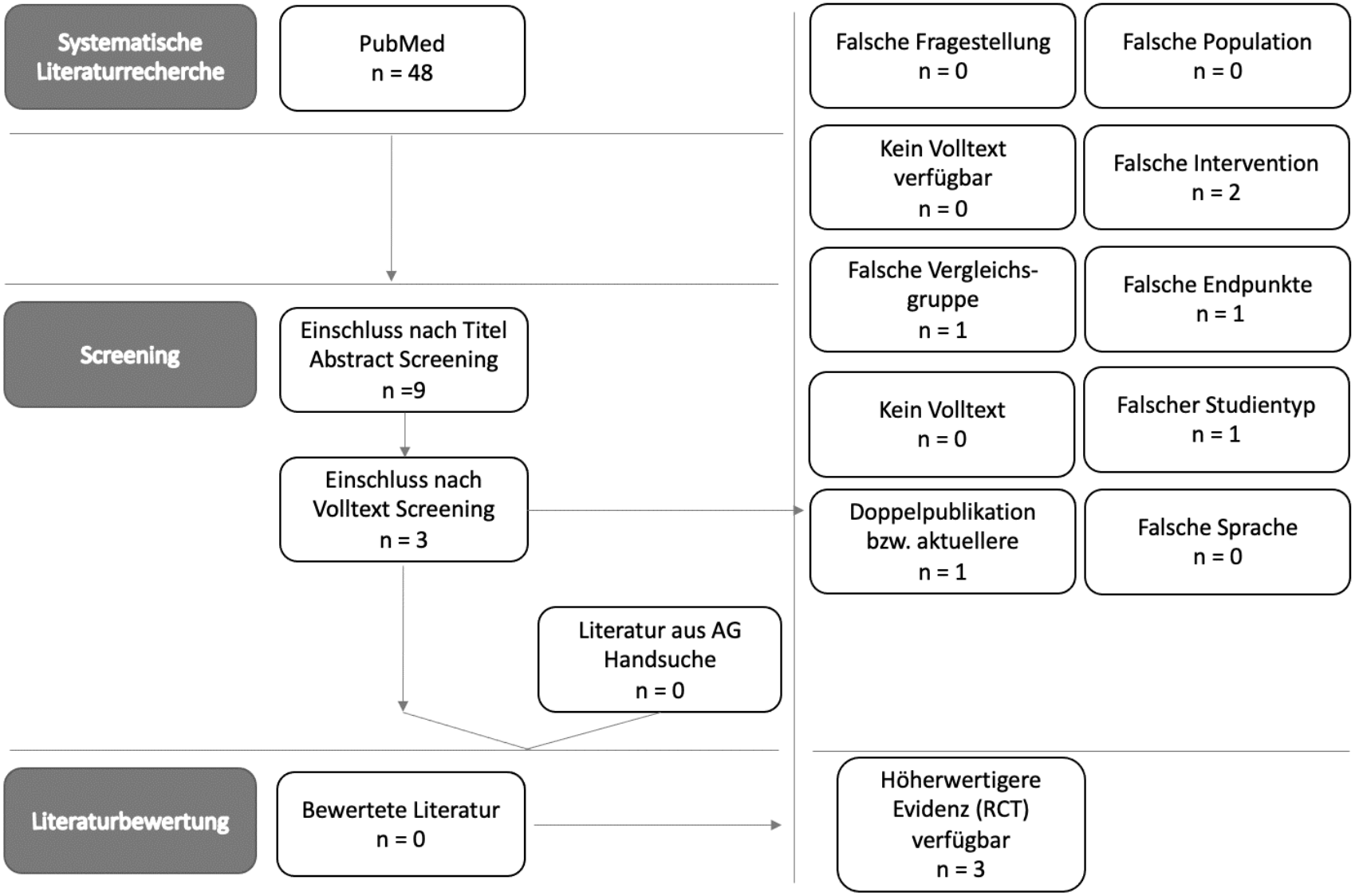

Systematische Literaturrecherche
PubMed n = 158
Cochrane n = 280
Kombiniert ohne Duplikate n = 345
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening n = 4
Einschluss nach Volltext Screening n = 1
Literatur aus AG Handsuche n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur n = 1
Falsche Fragestellung n = 0
Falsche Population n = 0
Kein Volltext verfügbar n = 0
Falsche Intervention n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe n = 0
Falsche Endpunkte n = 0
Kein Volltext n = 0
Falscher Studientyp n = 0
Doppelpublikation bzw. aktuellere n = 3
Falsche Sprache n = 0

PICO 2.2

PICO 2.2 Recherche Pubmed ohne Beschränkung des Publikationstyps (14.11.2022)

AG 2.2 AIH Therapie		
Nummer	**Suchbegriffe**	**Treffer**
Population		
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab]	12.147
Intervention		
#2	**Prednisone[Mesh]** OR prednison*[tiab] OR **Prednisolone[Mesh]** OR prednisolon*[tiab]	119.428
#3	**Budesonide[Mesh]** OR budesonid*[tiab]	7.033
#4	#1 AND #2 AND #3	**59**
Filter		
#5	Abstract available, Deutsch und Englisch	49
#6	Publikationszeitraum **2000 - 2022**	**48**

PICO 2.2


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 48
Falsche Fragestellung
n = 0
Falsche Population
n = 0
Kein Volltext verfügbar
n = 0
Falsche Intervention
n = 2
Falsche Vergleichs-gruppe
n = 1
Falsche Endpunkte
n = 1
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening
n =9
Kein Volltext
n = 0
Falscher Studientyp
n = 1
Einschluss nach Volltext Screening
n = 3
Doppelpublikation bzw. aktuellere
n = 1
Falsche Sprache
n = 0
Literatur aus AG Handsuche
n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur
n = 0
Höherwertigere Evidenz (RCT) verfügbar
n = 3

PICO 2.2 Recherche Pubmed nach RCTs (14.12.2022)

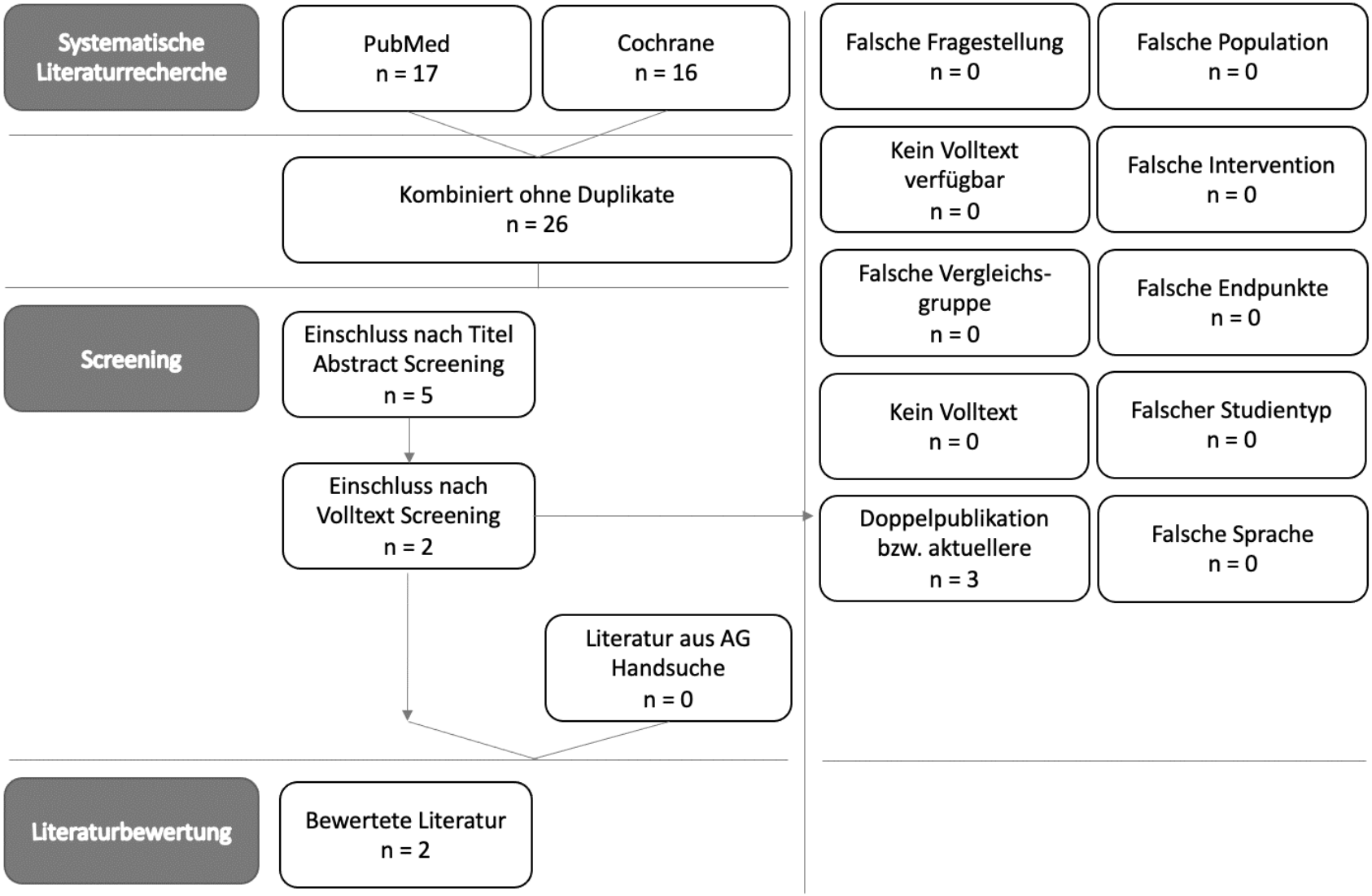
Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab] OR **"Hepatitis, Chronic"[Mesh]** OR Hepatitis, Chronic[tiab] OR Chronic Hepatitis[tiab] OR Cryptogenic Chronic Hepatitis[tiab] OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic[tiab] OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic[tiab] OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic[tiab] OR Hepatitis, Chronic Active[tiab] OR Chronic Active Hepatitis[tiab] OR Hepatitis, Chronic Persistent[tiab] OR Chronic Persistent Hepatitides[tiab] OR Chronic Persistent Hepatitis[tiab]	81.884
Intervention		
#2	**Prednisone[Mesh]** OR prednison*[tiab] OR **Prednisolone[Mesh]** OR prednisolon*[tiab]	119.428
#3	**Budesonide[Mesh]** OR budesonid*[tiab]	7.050
#4	#1 AND #2 AND #3	**60**
Filter		
#5	"Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR “Double-Blind Method”[Mesh] OR ((randomised[tiab] OR randomized[tiab]) AND (trial[tiab] OR trials[tiab])) OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR doubled[tiab] OR triple[tiab] OR tripled[tiab] OR treble[tiab] OR treble[tiab]) AND (blind*[tiab] OR mask*[tiab])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab])	1.675.765
#6	#4 AND #5	17
#7	Abstract available, Deutsch und Englisch	17
#8	Publikationszeitraum 1970 - date of search	**17**

PICO 2.2 Recherche Cochrane nach RCTs (15.12.2022)

Search Name:	AIH 2.2 RCTs	
ID	**Search**	**Hits**
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	38
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis, Chronic] explode all trees	3700
#3	(Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitis, Autoimmune OR Autoimmune Hepatitides OR Hepatitides, Autoimmune OR Autoimmune Chronic Hepatitis OR Autoimmune Chronic Hepatitides OR Chronic Hepatitides, Autoimmune OR Chronic Hepatitis, Autoimmune OR	12354

	Hepatitides, Autoimmune Chronic OR Hepatitis, Autoimmune Chronic OR Autoimmune Hepatitis OR AIH OR "Hepatitis, Chronic" OR Hepatitis, Chronic OR Chronic Hepatitis OR Cryptogenic Chronic Hepatitis OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic OR Hepatitis, Chronic Active OR Chronic Active Hepatitis OR Hepatitis, Chronic Persistent OR Chronic Persistent Hepatitides OR Chronic Persistent Hepatitis):ti,ab,kw	
#4	#1 OR #2 OR #3	12354
#5	MeSH descriptor: [Prednisolone] explode all trees	5186
#6	(Prednisone OR prednison* OR Prednisolone OR prednisolon*):ti,ab,kw	17382
#7	#5 OR #6	19061
#8	MeSH descriptor: [Budesonide] explode all trees	1949
#9	(Budesonide OR budesonid*):ti,ab,kw	5184
#10	#8 OR #9	5184
#11	#4 AND #7 AND #10	17
#12	#11 with Publication Year from 1970 to present, in Trials	17
#13	#12 NOT (ct.gov OR ICRTP)	16

PICO 2.2 RCT

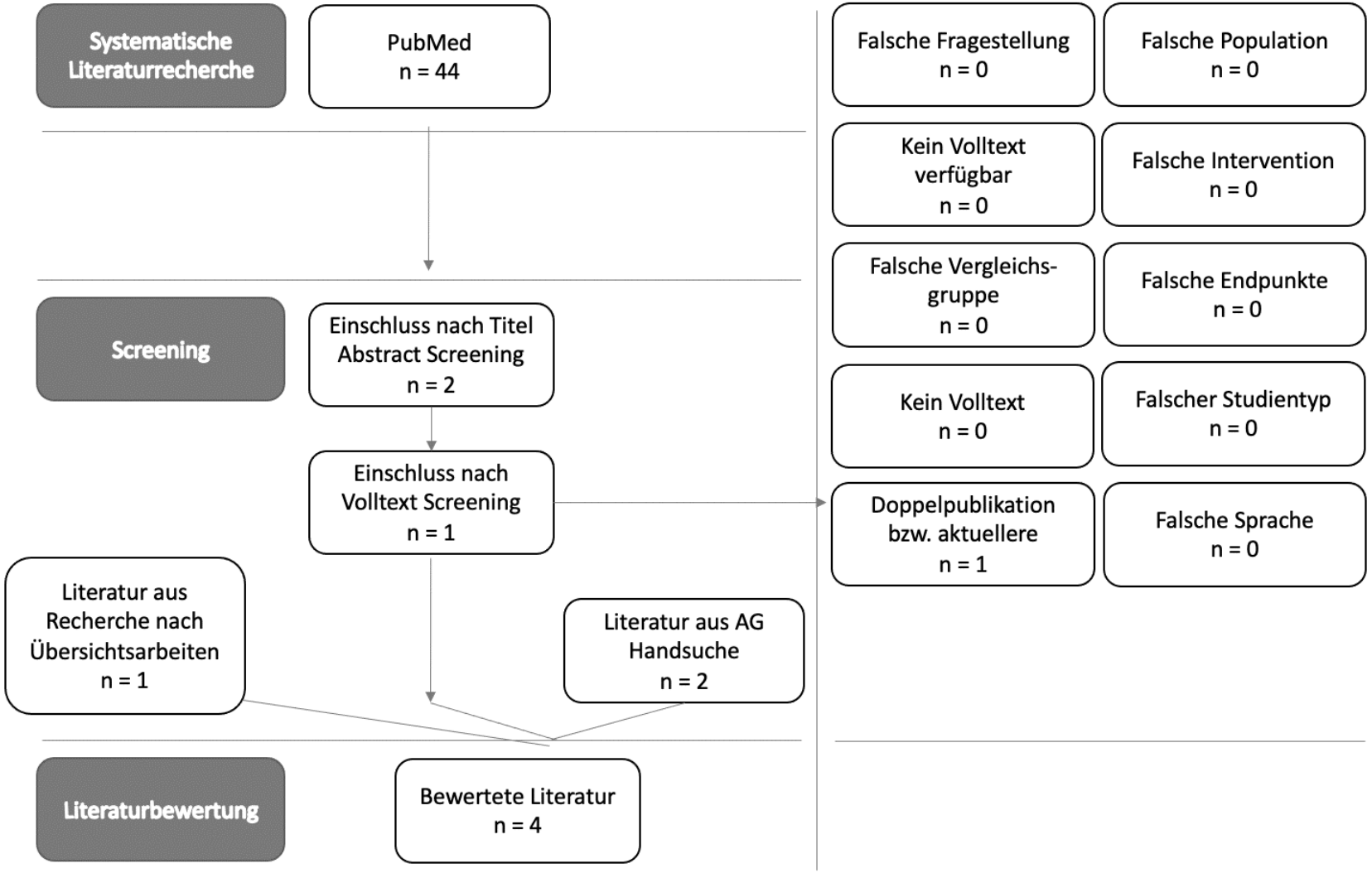

Systematische Literaturrecherche
PubMed n = 17
Cochrane n = 16
Kombiniert ohne Duplikate n = 26
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening n = 5
Einschluss nach Volltext Screening n = 2
Literatur aus AG Handsuche n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur n = 2
Falsche Fragestellung n = 0
Falsche Population n = 0
Kein Volltext verfügbar n = 0
Falsche Intervention n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe n = 0
Falsche Endpunkte n = 0
Kein Volltext n = 0
Falscher Studientyp n = 0
Doppelpublikation bzw. aktuellere n = 3
Falsche Sprache n = 0

PICO 2.3

PICO 2.3 Recherche Pubmed ohne Beschränkung des Publikationstyps (15.07.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab]	11.909
Intervention		
#2	Anti TNF[tiab] OR Anti-tnf[tiab] OR **Adalimumab[Mesh]** OR Adalimumab[tiab] OR Humira[tiab] OR Adalimumab-adbm[tiab] OR Amjevita[tiab] OR Adalimumab-atto[tiab] OR Cyltezo[tiab] OR D2E7 Antibody[tiab] OR Antibody, D2E7[tiab] OR golimumab [Supplementary Concept] OR Simponi OR **golimumab[tiab]** OR **Infliximab[Mesh]** OR Monoclonal Antibody cA2[tiab] OR cA2, Monoclonal Antibody[tiab] OR MAb cA2[tiab] OR Infliximab-abda[tiab] OR Renflexis[tiab] OR Infliximab-dyyb[tiab] OR Inflectra[tiab] OR Remicade[tiab] OR infliximab[tiab] OR **Cyclosporine[Mesh]** OR Cyclosporin*[tiab] OR Neoral[tiab] OR CyA-NOF[tiab] OR CyA NOF[tiab] OR Sandimmun*[tiab] OR CsA-Neoral[tiab] OR CsA Neoral[tiab] OR CsANeoral[tiab] OR OL 27-400[tiab] OR OL 27 400[tiab] OR OL 27400[tiab] OR **"Tacrolimus"[Mesh]** OR "Tacrolimus"[tiab] OR Prograf[tiab] OR Prograft[tiab] OR FR-900506[tiab] OR FR 900506[tiab] OR FR900506[tiab] OR FK-506[tiab] OR FK 506[tiab] OR FK506[tiab]	108.152
#3	**Mycophenolic Acid[Mesh]** OR Mycophenolic Acid[tiab] OR Mycophenolate Mofetil[tiab] OR Mofetil, Mycophenolate[tiab] OR Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester[tiab] OR Cellcept[tiab] OR Mycophenolate Sodium[tiab] OR Sodium Mycophenolate[tiab] OR Mycophenolate, Sodium[tiab] OR Myfortic[tiab] OR Mycophenolate Mofetil Hydrochloride[tiab] OR Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate[tiab] OR RS 61443[tiab] OR RS-61443[tiab] OR RS61443[tiab]	15.050
#4	#1 AND #2 AND #3	**98**
Filter		
#5	Abstract available, Deutsch und Englisch	89
#6	Publikationszeitraum 2012 - 2022	**44**

PICO 2.3


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 44
Falsche Fragestellung
n = 0
Falsche Population
n = 0
Kein Volltext verfügbar
n = 0
Falsche Intervention
n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe
n = 0
Falsche Endpunkte
n = 0
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening
n = 2
Kein Volltext
n = 0
Falscher Studientyp
n = 0
Einschluss nach Volltext Screening
n = 1
Doppelpublikation bzw. aktuellere
n = 1
Falsche Sprache
n = 0
Literatur aus Recherche nach Übersichtsarbeiten
n = 1
Literatur aus AG Handsuche
n = 2
Literaturbewertung
Bewertete Literatur
n = 4

PICO 2.3 Recherche Pubmed nach RCTs (14.12.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab] OR **"Hepatitis, Chronic"[Mesh]** OR Hepatitis, Chronic[tiab] OR Chronic Hepatitis[tiab] OR Cryptogenic Chronic Hepatitis[tiab] OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic[tiab] OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic[tiab] OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic[tiab] OR Hepatitis, Chronic Active[tiab] OR Chronic Active Hepatitis[tiab] OR Hepatitis, Chronic Persistent[tiab] OR Chronic Persistent Hepatitides[tiab] OR Chronic Persistent Hepatitis[tiab]	81.884
Intervention		
#2	Anti TNF[tiab] OR Anti-tnf[tiab] OR **Adalimumab[Mesh]** OR Adalimumab[tiab] OR Humira[tiab] OR Adalimumab-adbm[tiab] OR Amjevita[tiab] OR Adalimumab-atto[tiab] OR Cyltezo[tiab] OR D2E7 Antibody[tiab] OR Antibody, D2E7[tiab] OR golimumab [Supplementary Concept] OR Simponi OR **golimumab[tiab]** OR **Infliximab[Mesh]** OR Monoclonal Antibody cA2[tiab] OR cA2, Monoclonal Antibody[tiab] OR MAb cA2[tiab] OR Infliximab-abda[tiab] OR Renflexis[tiab] OR Infliximab-dyyb[tiab] OR Inflectra[tiab] OR Remicade[tiab] OR infliximab[tiab] OR **Cyclosporine[Mesh]** OR Cyclosporin*[tiab] OR Neoral[tiab] OR CyA-NOF[tiab] OR CyA NOF[tiab] OR Sandimmun*[tiab] OR CsA-Neoral[tiab] OR CsA Neoral[tiab] OR CsANeoral[tiab] OR OL 27-400[tiab] OR OL 27 400[tiab] OR OL 27400[tiab] OR **"Tacrolimus"[Mesh]** OR "Tacrolimus"[tiab] OR Prograf[tiab] OR Prograft[tiab] OR FR-900506[tiab] OR FR 900506[tiab] OR FR900506[tiab] OR FK-506[tiab] OR FK 506[tiab] OR FK506[tiab]	109.631
#3	**Mycophenolic Acid[Mesh]** OR Mycophenolic Acid[tiab] OR Mycophenolate Mofetil[tiab] OR Mofetil, Mycophenolate[tiab] OR Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester[tiab] OR Cellcept[tiab] OR Mycophenolate Sodium[tiab] OR Sodium Mycophenolate[tiab] OR Mycophenolate, Sodium[tiab] OR Myfortic[tiab] OR Mycophenolate Mofetil Hydrochloride[tiab] OR Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate[tiab] OR RS 61443[tiab] OR RS-61443[tiab] OR RS61443[tiab]	15.339
#4	#1 AND #2 AND #3	**140**
Filter		

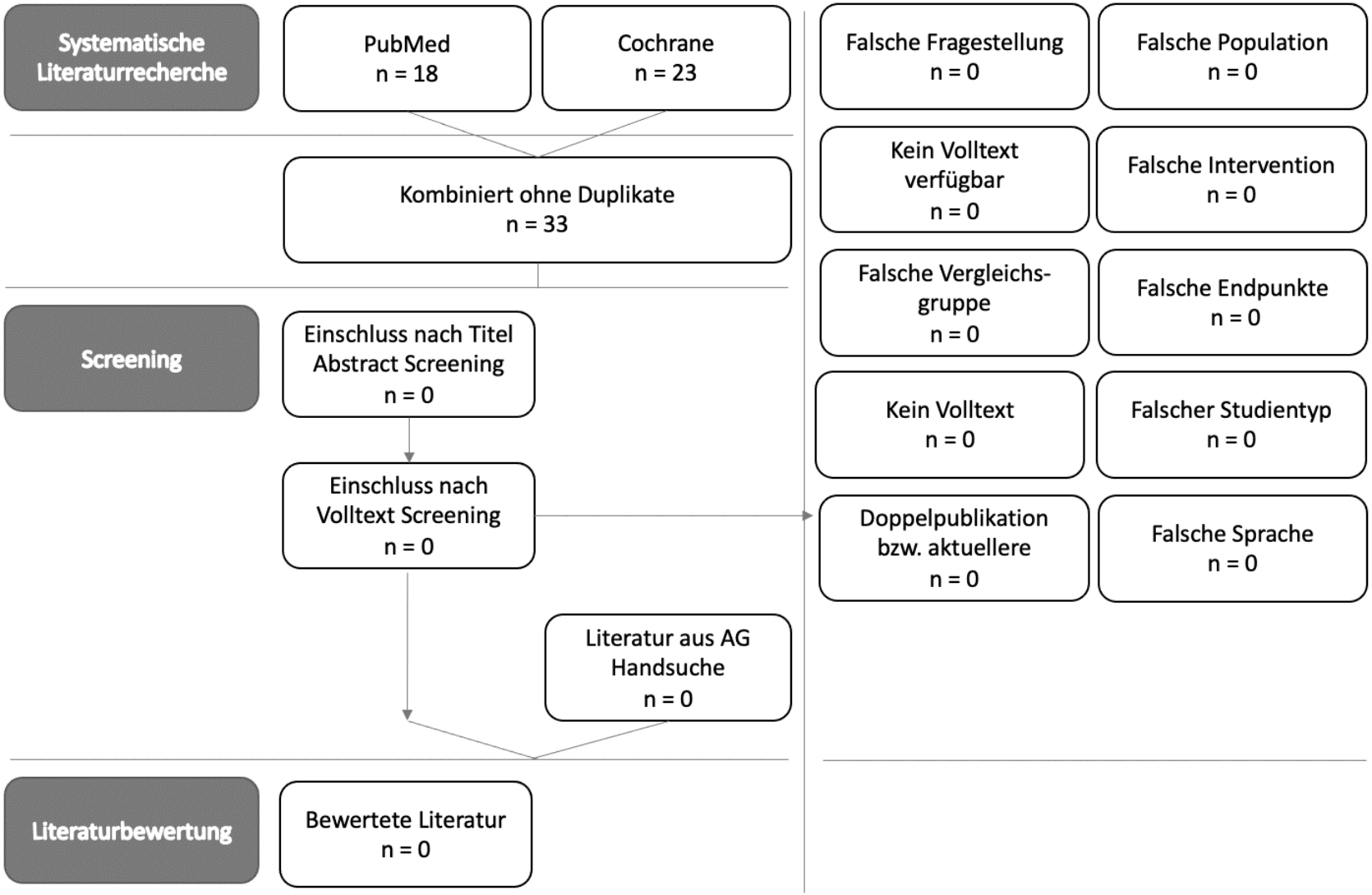
#5	"Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Double-Blind Method"[Mesh] OR ((randomised[tiab] OR randomized[tiab]) AND (trial[tiab] OR trials[tiab])) OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR doubled[tiab] OR triple[tiab] OR tripled[tiab] OR treble[tiab] OR treble[tiab]) AND (blind*[tiab] OR mask*[tiab])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab])	1.675.765
#6	#4 AND #5	18
#7	Abstract available, Deutsch und Englisch	18
#8	Publikationszeitraum 1970 - date of search	**18**

PICO 2.3Recherche Cochrane nach RCTs (15.12.2022)

Search Name:	**AIH 2.3 RCTs**	
ID	**Search**	**Hits**
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	38
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis, Chronic] explode all trees	3700
#3	(Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitis, Autoimmune OR Autoimmune Hepatitides OR Hepatitides, Autoimmune OR Autoimmune Chronic Hepatitis OR Autoimmune Chronic Hepatitides OR Chronic Hepatitides, Autoimmune OR Chronic Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitides, Autoimmune Chronic OR Hepatitis, Autoimmune Chronic OR Autoimmune Hepatitis OR AIH OR "Hepatitis, Chronic" OR Hepatitis, Chronic OR Chronic Hepatitis OR Cryptogenic Chronic Hepatitis OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic OR Hepatitis, Chronic Active OR Chronic Active Hepatitis OR Hepatitis, Chronic Persistent OR Chronic Persistent Hepatitides OR Chronic Persistent Hepatitis):ti,ab,kw	12354
#4	#1 OR #2 OR #3	12354
#5	MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees	882
#6	MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees	802
#7	MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees	3259
#8	MeSH descriptor: [Tacrolimus] explode all trees	2130
#9	(Anti TNF OR Anti-tnf OR Adalimumab OR Adalimumab OR Humira OR Adalimumab-adbm OR Amjevita OR Adalimumab-atto OR Cyltezo OR D2E7 OR golimumab OR Simponi OR golimumab OR Infliximab OR Monoclonal Antibody cA2 OR cA2, Monoclonal Antibody OR MAb cA2 OR Infliximab-abda OR Renflexis OR Infliximab-dyyb OR Inflectra OR Remicade OR infliximab OR Cyclosporine OR Cyclosporin* OR Neoral OR CyA-NOF OR CyA NOF OR Sandimmun* OR CsA-Neoral OR CsA Neoral OR CsANeoral OR "Tacrolimus" OR "Tacrolimus" OR Prograf OR Prograft):ti,ab,kw	21216
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	21216

#11	MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees	1462
#12	(Mycophenolic Acid OR Mycophenolic Acid OR Mycophenolate Mofetil OR Mofetil, Mycophenolate OR Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester OR Cellcept OR Mycophenolate Sodium OR Sodium Mycophenolate OR Mycophenolate, Sodium OR Myfortic OR Mycophenolate Mofetil Hydrochloride OR Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate OR RS 61443 OR RS-61443 OR RS61443):ti,ab,kw	4321
#13	#11 OR #12	4321
#14	#4 AND #10 AND #13	27
#15	#14 with Publication Year from 1970 to present, in Trials	27
#16	#15 NOT (ct.gov OR ICRTP)	23

PICO 2.3 RCT

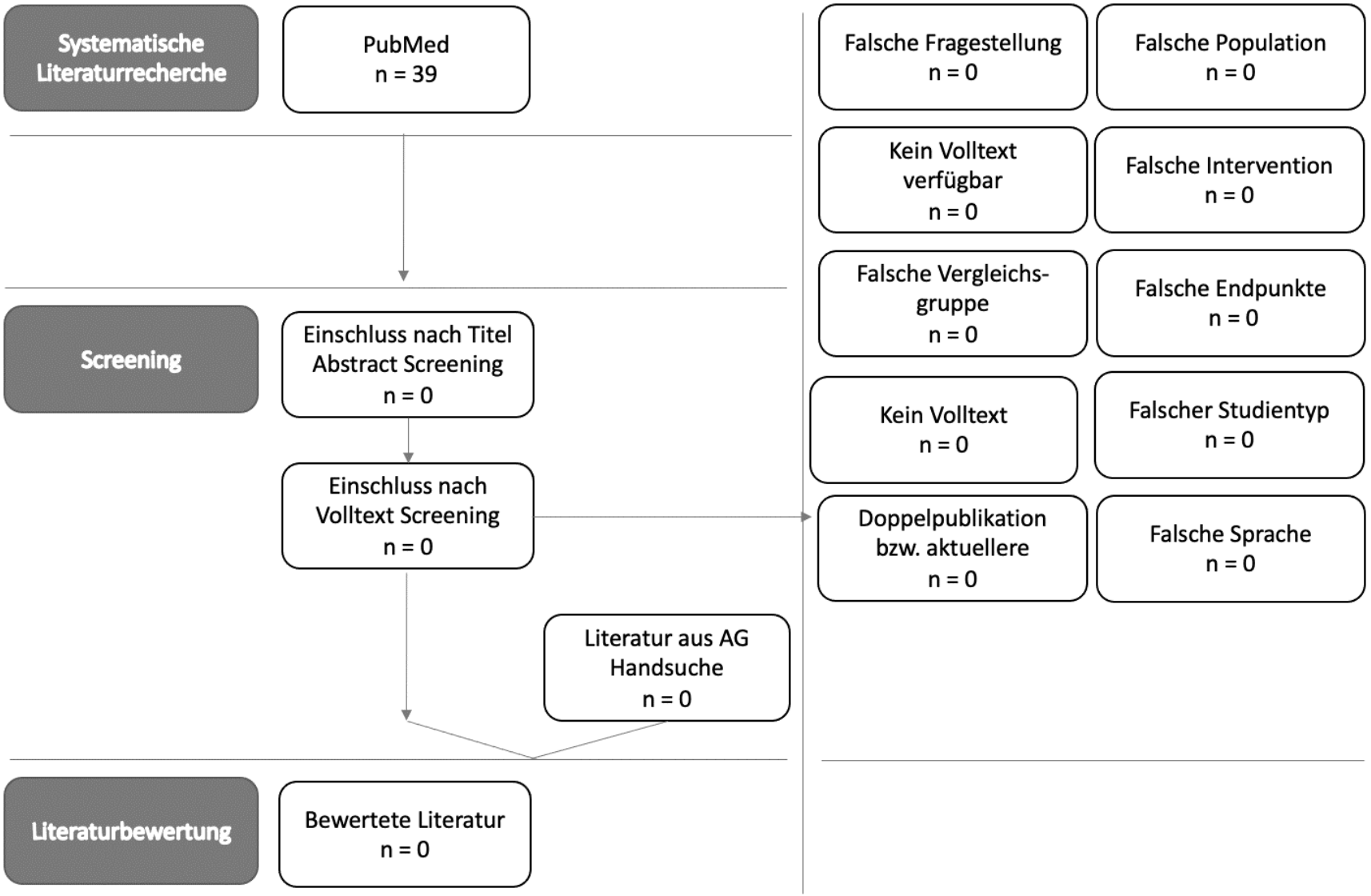

Systematische Literaturrecherche
PubMed n = 18
Cochrane n = 23
Kombiniert ohne Duplikate n = 33
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening n = 0
Einschluss nach Volltext Screening n = 0
Literatur aus AG Handsuche n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur n = 0
Falsche Fragestellung n = 0
Falsche Population n = 0
Kein Volltext verfügbar n = 0
Falsche Intervention n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe n = 0
Falsche Endpunkte n = 0
Kein Volltext n = 0
Falscher Studientyp n = 0
Doppelpublikation bzw. aktuellere n = 0
Falsche Sprache n = 0

PICO 2.4

PICO 2.4 Recherche Pubmed ohne Beschränkung des Publikationstyps (15.07.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab]	11.911
Intervention		
#2	**Mercaptopurine[Mesh]** OR 6-MP[tiab] OR mercaptopurin*[tiab] OR Thiopurine[tiab] OR 6-Mercaptopurine[tiab] OR 6 Mercaptopurine[tiab] OR 6-Thiohypoxanthine[tiab] OR 6 Thiohypoxanthine[tiab] OR Purinethol[tiab] OR Puri-Nethol[tiab] OR Mercaptopurina Wellcome[tiab] OR Leupurin[tiab] OR BW 57-323H[tiab] OR BW 57 323H[tiab] OR BW 57323H[tiab] OR Purimethol[tiab] OR Mecaptopurine Anhydrous[tiab]	23.080
#3	**Mycophenolic Acid[Mesh]** OR Mycophenolic Acid[tiab] OR Mycophenolate Mofetil[tiab] OR Mofetil, Mycophenolate[tiab] OR Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester[tiab] OR Cellcept[tiab] OR Mycophenolate Sodium[tiab] OR Sodium Mycophenolate[tiab] OR Mycophenolate, Sodium[tiab] OR Myfortic[tiab] OR Mycophenolate Mofetil Hydrochloride[tiab] OR Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate[tiab] OR RS 61443[tiab] OR RS-61443[tiab] OR RS61443[tiab]	15.050
#4	#1 AND #2 AND #3	**64**
Filter		
#5	Abstract available, Deutsch und Englisch	57
#6	Publikationszeitraum 2012 - 2022	**39**

PICO 2.4


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 39
Falsche Fragestellung
n = 0
Falsche Population
n = 0
Kein Volltext verfügbar
n = 0
Falsche Intervention
n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe
n = 0
Falsche Endpunkte
n = 0
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening
n = 0
Kein Volltext
n = 0
Falscher Studientyp
n = 0
Einschluss nach Volltext Screening
n = 0
Doppelpublikation bzw. aktuellere
n = 0
Falsche Sprache
n = 0
Literatur aus AG Handsuche
n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur
n = 0

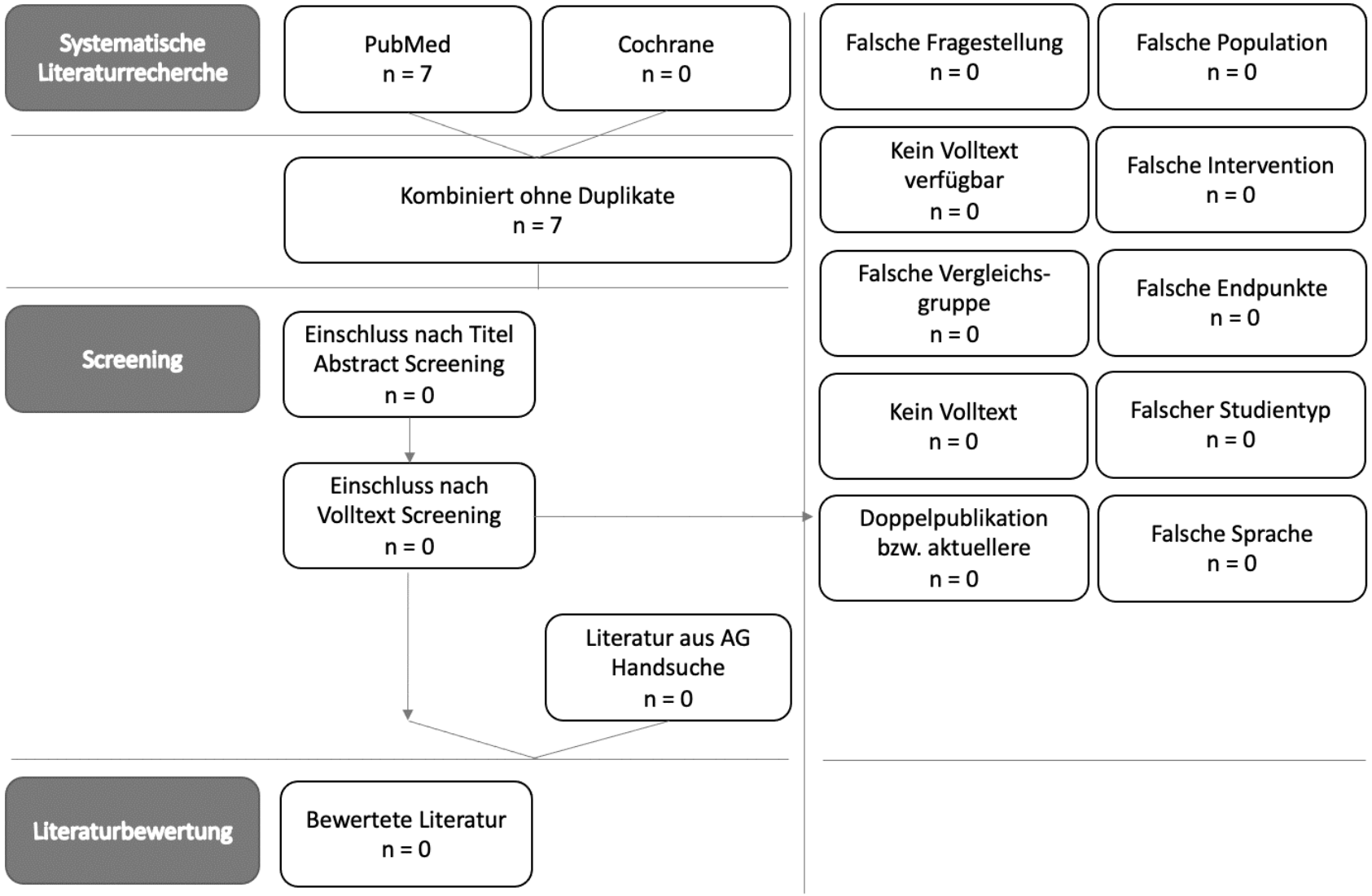
PICO 2.4 Recherche Pubmed nach RCTs (14.12.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab] OR **"Hepatitis, Chronic"[Mesh]** OR Hepatitis, Chronic[tiab] OR Chronic Hepatitis[tiab] OR Cryptogenic Chronic Hepatitis[tiab] OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic[tiab] OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic[tiab] OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic[tiab] OR Hepatitis, Chronic Active[tiab] OR Chronic Active Hepatitis[tiab] OR Hepatitis, Chronic Persistent[tiab] OR Chronic Persistent Hepatitides[tiab] OR Chronic Persistent Hepatitis[tiab]	81.884
Intervention		
#2	**Mercaptopurine[Mesh]** OR 6-MP[tiab] OR mercaptopurin*[tiab] OR Thiopurine[tiab] OR 6-Mercaptopurine[tiab] OR 6 Mercaptopurine[tiab] OR 6-Thiohypoxanthine[tiab] OR 6 Thiohypoxanthine[tiab] OR Purinethol[tiab] OR Puri-Nethol[tiab] OR Mercaptopurina Wellcome[tiab] OR Leupurin[tiab] OR BW 57-323H[tiab] OR BW 57 323H[tiab] OR BW 57323H[tiab] OR Purimethol[tiab] OR Mecaptopurine Anhydrous[tiab]	23.240
#3	**Mycophenolic Acid[Mesh]** OR Mycophenolic Acid[tiab] OR Mycophenolate Mofetil[tiab] OR Mofetil, Mycophenolate[tiab] OR Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester[tiab] OR Cellcept[tiab] OR Mycophenolate Sodium[tiab] OR Sodium Mycophenolate[tiab] OR Mycophenolate, Sodium[tiab] OR Myfortic[tiab] OR Mycophenolate Mofetil Hydrochloride[tiab] OR Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate[tiab] OR RS 61443[tiab] OR RS-61443[tiab] OR RS61443[tiab]	15.339
#4	#1 AND #2 AND #3	**66**
Filter		
#5	"Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR “Double-Blind Method”[Mesh] OR ((randomised[tiab] OR randomized[tiab]) AND (trial[tiab] OR trials[tiab])) OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR doubled[tiab] OR triple[tiab] OR tripled[tiab] OR treble[tiab] OR treble[tiab]) AND (blind*[tiab] OR mask*[tiab])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab])	1.675.765
#6	#4 AND #5	7
#7	Abstract available, Deutsch und Englisch	7
#8	Publikationszeitraum 1970 - date of search	**7**

PICO 2.4 Recherche Cochrane nach RCTs (16.12.2022)

Search Name:	AIH 2.4 RCTs	
ID	**Search**	**Hits**
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	38
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis, Chronic] explode all trees	3700
#3	(Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitis, Autoimmune OR Autoimmune Hepatitides OR Hepatitides, Autoimmune OR Autoimmune Chronic Hepatitis OR Autoimmune Chronic Hepatitides OR Chronic Hepatitides, Autoimmune OR Chronic Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitides, Autoimmune Chronic OR Hepatitis, Autoimmune Chronic OR Autoimmune Hepatitis OR AIH OR "Hepatitis, Chronic" OR Hepatitis, Chronic OR Chronic Hepatitis OR Cryptogenic Chronic Hepatitis OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic OR Hepatitis, Chronic Active OR Chronic Active Hepatitis OR Hepatitis, Chronic Persistent OR Chronic Persistent Hepatitides OR Chronic Persistent Hepatitis):ti,ab,kw	12354
#4	#1 OR #2 OR #3	12354
#5	MeSH descriptor: [Mercaptopurine] explode all trees	1497
#6	(Mercaptopurine OR 6MP OR mercaptopurin* OR Thiopurine OR 6 Mercaptopurine OR 6 Thiohypoxanthine OR Purinethol OR Puri-Nethol OR Mercaptopurina Wellcome OR Leupurin OR BW 57323H OR Purimethol OR Mecaptopurine Anhydrous):ti,ab,kw	1077
#7	#5 OR #6	2270
#8	MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees	1462
#9	(Mycophenolic Acid OR Mycophenolic Acid OR Mycophenolate Mofetil OR Mofetil, Mycophenolate OR Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester OR Cellcept OR Mycophenolate Sodium OR Sodium Mycophenolate OR Mycophenolate, Sodium OR Myfortic OR Mycophenolate Mofetil Hydrochloride OR Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate OR RS 61443 OR RS-61443 OR RS61443):ti,ab,kw	4321
#10	#8 OR #9	4321
#11	#4 AND #7 AND #10	2
#12	#11 with Publication Year from 1970 to present, in Trials	2
#13	#12 NOT (ct.gov OR ICRTP)	0

PICO 2.4 RCT

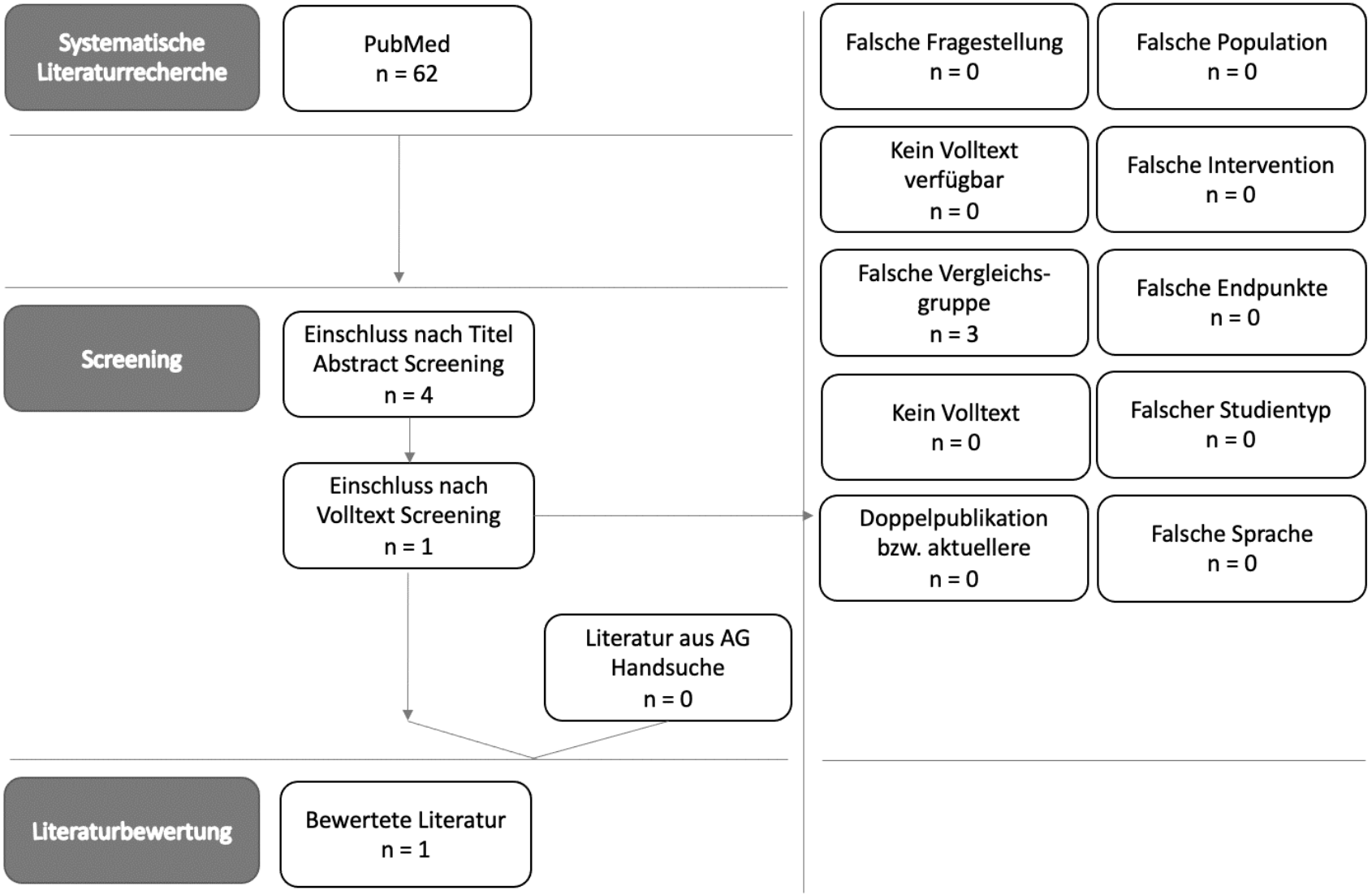

Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 7
Cochrane
n = 0
Kombiniert ohne Duplikate
n = 7
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening
n = 0
Einschluss nach Volltext Screening
n = 0
Literatur aus AG Handsuche
n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur
n = 0
Falsche Fragestellung
n = 0
Falsche Population
n = 0
Kein Volltext verfügbar
n = 0
Falsche Intervention
n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe
n = 0
Falsche Endpunkte
n = 0
Kein Volltext
n = 0
Falscher Studientyp
n = 0
Doppelpublikation bzw. aktuellere
n = 0
Falsche Sprache
n = 0

PICO 2.5

PICO 2.5 Recherche Pubmed ohne Beschränkung des Publikationstyps (15.07.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab]	12.194
Intervention		
#2	**Azathioprine[Mesh]** OR Azathioprin*[tiab]	24.491
#3	**"Drug Monitoring"[Mesh]** OR monitor*[tiab] OR surveill*[tiab] OR thiopurine metabolit*[tiab] OR metabolit*[tiab] OR 6-TGN[tiab] OR 6-TG nucleotid*[tiab] OR 6-thioguanine nucleotid*[tiab] OR thioguanine nucleotid*[tiab] OR 6-thioguanine[tiab] OR 6-MMP[tiab] OR 6-methylmercaptopurine[tiab] OR 6-methyl mercaptopurine[tiab] OR methylmercaptopurine nucleotid*[tiab]	1.473.402
#4	#1 AND #2 AND #3	**79**
Filter		
#5	Abstract available, Deutsch und Englisch	71
#6	Publikationszeitraum 2012 - 2022	**62**

PICO 2.5


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 62
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening
n = 4
Einschluss nach Volltext Screening
n = 1
Literatur aus AG Handsuche
n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur
n = 1
Falsche Fragestellung
n = 0
Falsche Population
n = 0
Kein Volltext verfügbar
n = 0
Falsche Intervention
n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe
n = 3
Falsche Endpunkte
n = 0
Kein Volltext
n = 0
Falscher Studientyp
n = 0
Doppelpublikation bzw. aktuellere
n = 0
Falsche Sprache
n = 0

PICO 2.5 Recherche Pubmed nach RCTs (15.12.2022)

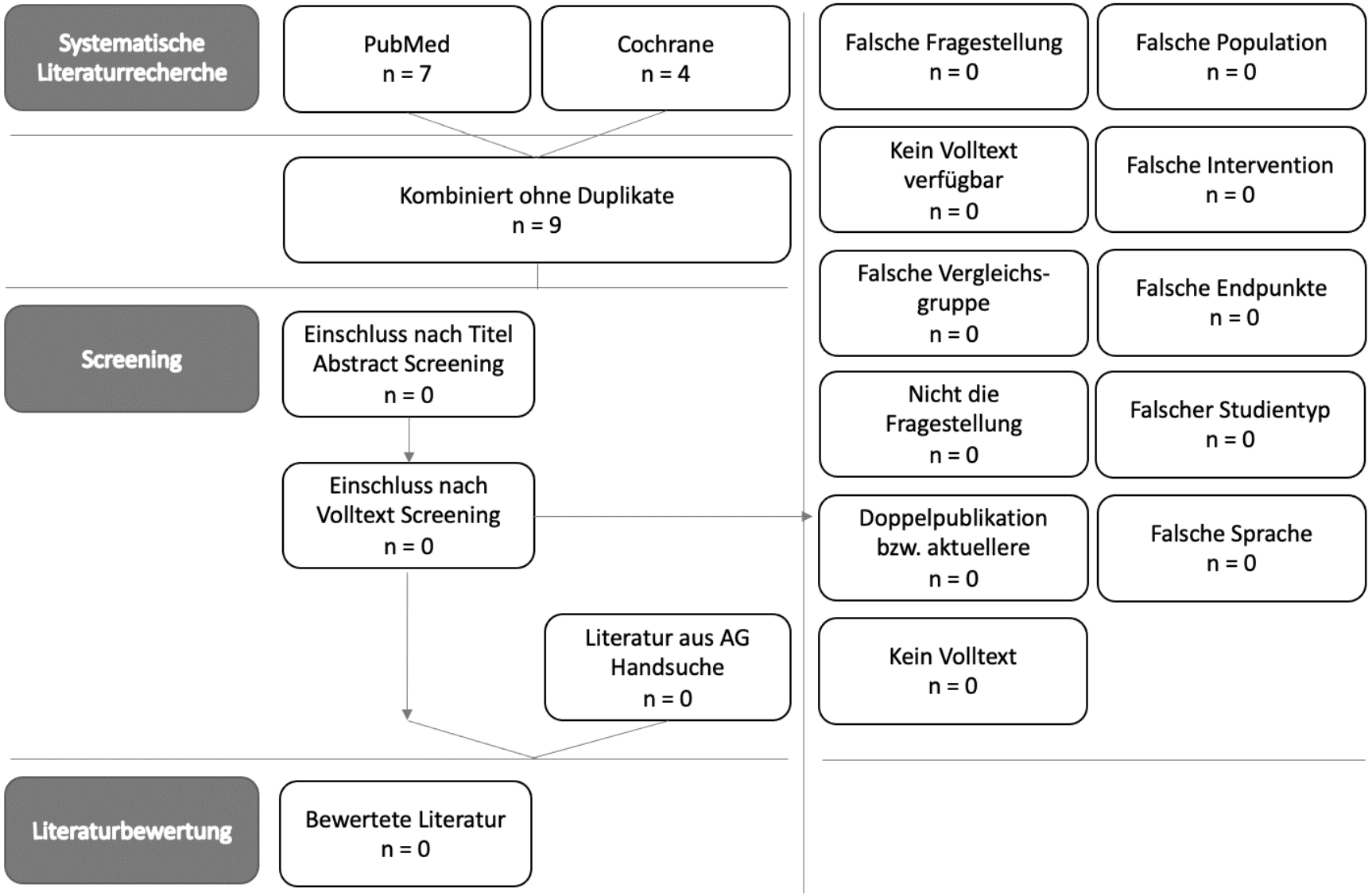
Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab] OR **"Hepatitis, Chronic"[Mesh]** OR Hepatitis, Chronic[tiab] OR Chronic Hepatitis[tiab] OR Cryptogenic Chronic Hepatitis[tiab] OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic[tiab] OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic[tiab] OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic[tiab] OR Hepatitis, Chronic Active[tiab] OR Chronic Active Hepatitis[tiab] OR Hepatitis, Chronic Persistent[tiab] OR Chronic Persistent Hepatitides[tiab] OR Chronic Persistent Hepatitis[tiab]	81.884
Intervention		
#2	**Azathioprine[Mesh]** OR Azathioprin*[tiab]	24.491
#3	**"Drug Monitoring"[Mesh]** OR monitor*[tiab] OR surveill*[tiab] OR thiopurine metabolit*[tiab] OR metabolit*[tiab] OR 6-TGN[tiab] OR 6-TG nucleotid*[tiab] OR 6-thioguanine nucleotid*[tiab] OR thioguanine nucleotid*[tiab] OR 6-thioguanine[tiab] OR 6-MMP[tiab] OR 6-methylmercaptopurine[tiab] OR 6-methyl mercaptopurine[tiab] OR methylmercaptopurine nucleotid*[tiab]	1.473.402
#4	#1 AND #2 AND #3	**90**
Filter		
#5	"Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR “Double-Blind Method”[Mesh] OR ((randomised[tiab] OR randomized[tiab]) AND (trial[tiab] OR trials[tiab])) OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR doubled[tiab] OR triple[tiab] OR tripled[tiab] OR treble[tiab] OR treble[tiab]) AND (blind*[tiab] OR mask*[tiab])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab])	1.675.765
#6	#4 AND #5	8
#7	Abstract available, Deutsch und Englisch	7
#8	Publikationszeitraum 1970 - date of search	**7**

PICO 2.5 Recherche Cochrane nach RCTs (16.12.2022)

Search Name:	AIH 2.5 RCTs	
ID	**Search**	**Hits**
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	38
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis, Chronic] explode all trees	3700
#3	(Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitis, Autoimmune OR Autoimmune Hepatitides OR Hepatitides, Autoimmune OR Autoimmune Chronic Hepatitis OR Autoimmune Chronic Hepatitides OR Chronic	12354

	Hepatitides, Autoimmune OR Chronic Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitides, Autoimmune Chronic OR Hepatitis, Autoimmune Chronic OR Autoimmune Hepatitis OR AIH OR "Hepatitis, Chronic" OR Hepatitis, Chronic OR Chronic Hepatitis OR Cryptogenic Chronic Hepatitis OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic OR Hepatitis, Chronic Active OR Chronic Active Hepatitis OR Hepatitis, Chronic Persistent OR Chronic Persistent Hepatitides OR Chronic Persistent Hepatitis):ti,ab,kw	
#4	#1 OR #2 OR #3	12354
#5	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1257
#6	(Azathioprine OR Azathioprin*):ti,ab,kw	3424
#7	#5 OR #6	3424
#8	MeSH descriptor: [Drug Monitoring] explode all trees	1918
#9	("Drug Monitoring" OR monitor* OR surveill* OR thiopurine metabolit* OR metabolit* OR thioguanine nucleotid* OR thioguanine nucleotid* OR thioguanine OR MMP OR methylmercaptopurine OR methyl mercaptopurine OR methylmercaptopurine nucleotid*):ti,ab,kw	138791
#10	#8 OR #9	138791
#11	#4 AND #7 AND #10	7
#12	#11 with Publication Year from 1970 to present, in Trials	6
#13	#12 NOT (ct.gov OR ICRTP)	4

PICO 2.5 RCT

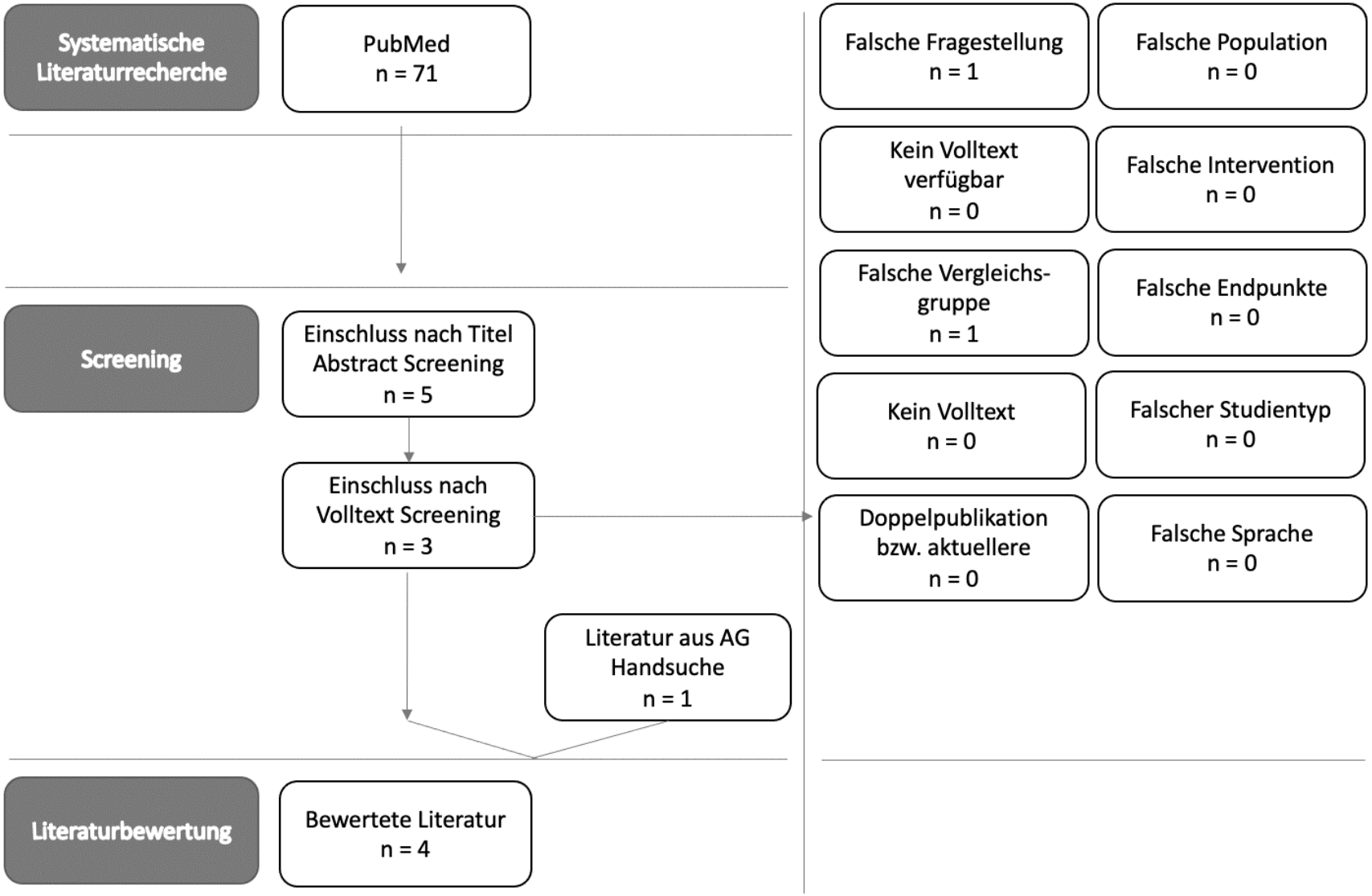

Systematische Literaturrecherche
PubMed n = 7
Cochrane n = 4
Kombiniert ohne Duplikate n = 9
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening n = 0
Einschluss nach Volltext Screening n = 0
Literatur aus AG Handsuche n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur n = 0
Falsche Fragestellung n = 0
Falsche Population n = 0
Kein Volltext verfügbar n = 0
Falsche Intervention n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe n = 0
Falsche Endpunkte n = 0
Nicht die Fragestellung n = 0
Falscher Studientyp n = 0
Doppelpublikation bzw. aktuellere n = 0
Falsche Sprache n = 0
Kein Volltext n = 0

PICO 2.6

PICO 2.6 Recherche Pubmed ohne Beschränkung des Publikationstyps (15.07.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab]	11.911
Intervention		
#2	**(("Liver"[Mesh]** OR liver[tiab]) AND **("Biopsy"[Mesh]** OR biops*[tiab]))	58.229
#3	**"Withholding Treatment"[Mesh**] OR Treatment, Withholding[tiab] OR Treatments, Withholding[tiab] OR Withholding Treatments[tiab] OR Cessation of Treatment[tiab] OR Treatment Cessation[tiab] OR Treatment Cessations[tiab] OR Withdrawing Treatment[tiab] OR Treatment, Withdrawing[tiab] OR Treatments, Withdrawing[tiab] OR Withdrawing Treatments[tiab] OR Withdrawing Care[tiab] OR Care, Withdrawing[tiab] OR drug withdraw*[tiab] OR treatment withdraw*[tiab] OR withdraw*[tiab] OR discontin*[tiab] OR wean*[tiab]	341.955
#4	#1 AND #2 AND #3	**183**
Filter		
#5	Abstract available, Deutsch und Englisch	168
#6	Publikationszeitraum 2012 - 2022	**71**

PICO 2.6


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 71
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening
n = 5
Einschluss nach Volltext Screening
n = 3
Literatur aus AG Handsuche
n = 1
Literaturbewertung
Bewertete Literatur
n = 4
Falsche Fragestellung
n = 1
Falsche Population
n = 0
Kein Volltext verfügbar
n = 0
Falsche Intervention
n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe
n = 1
Falsche Endpunkte
n = 0
Kein Volltext
n = 0
Falscher Studientyp
n = 0
Doppelpublikation bzw. aktuellere
n = 0
Falsche Sprache
n = 0

PICO 2.6 Recherche Pubmed nach RCTs (14.12.2022)

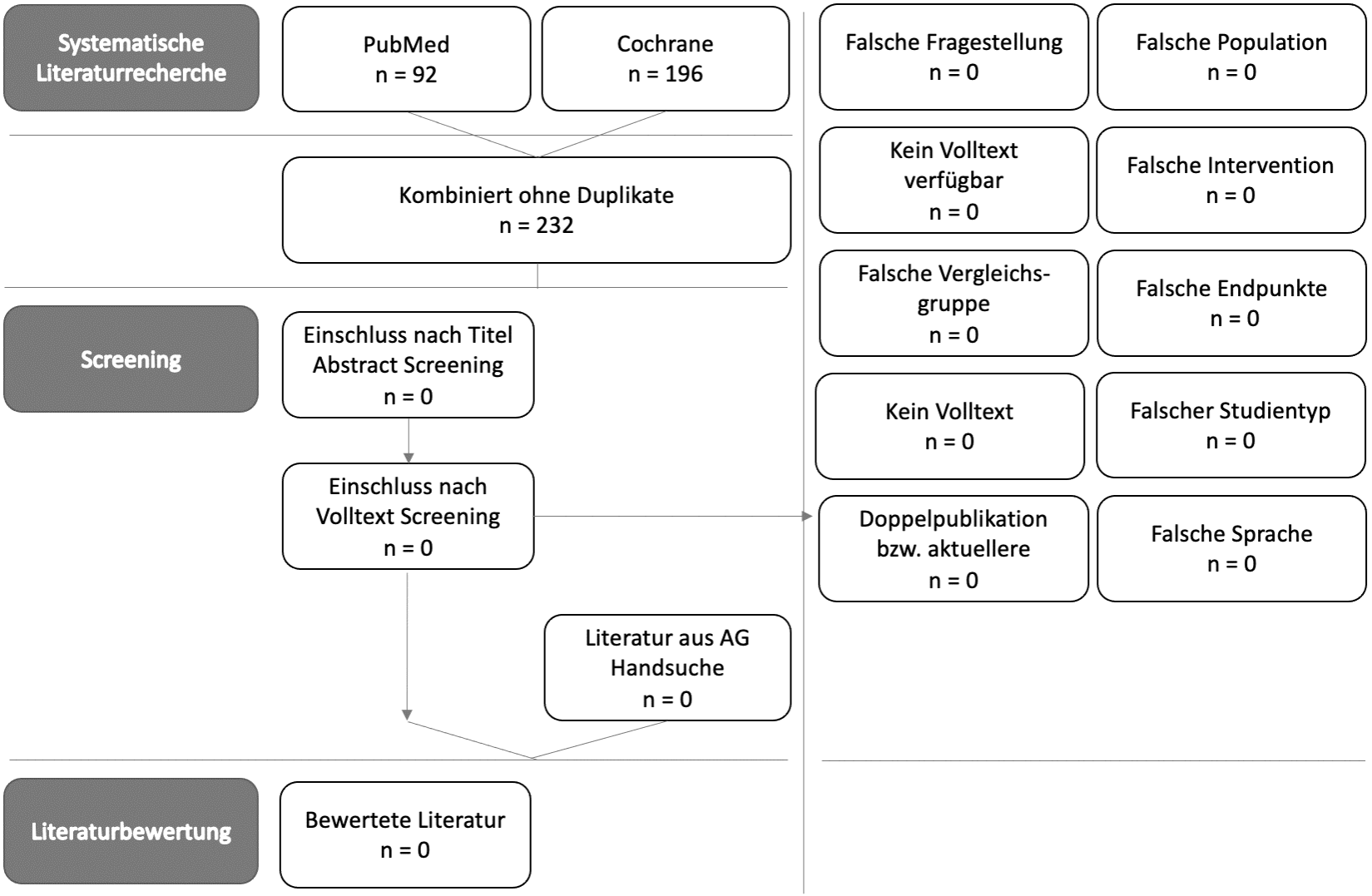
Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab] OR **"Hepatitis, Chronic"[Mesh]** OR Hepatitis, Chronic[tiab] OR Chronic Hepatitis[tiab] OR Cryptogenic Chronic Hepatitis[tiab] OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic[tiab] OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic[tiab] OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic[tiab] OR Hepatitis, Chronic Active[tiab] OR Chronic Active Hepatitis[tiab] OR Hepatitis, Chronic Persistent[tiab] OR Chronic Persistent Hepatitides[tiab] OR Chronic Persistent Hepatitis[tiab]	81.884
Intervention		
#2	**(("Liver"[Mesh]** OR liver[tiab]) AND **("Biopsy"[Mesh]** OR biops*[tiab]))	59.089
#3	**"Withholding Treatment"[Mesh**] OR Treatment, Withholding[tiab] OR Treatments, Withholding[tiab] OR Withholding Treatments[tiab] OR Cessation of Treatment[tiab] OR Treatment Cessation[tiab] OR Treatment Cessations[tiab] OR Withdrawing Treatment[tiab] OR Treatment, Withdrawing[tiab] OR Treatments, Withdrawing[tiab] OR Withdrawing Treatments[tiab] OR Withdrawing Care[tiab] OR Care, Withdrawing[tiab] OR drug withdraw*[tiab] OR treatment withdraw*[tiab] OR withdraw*[tiab] OR discontin*[tiab] OR wean*[tiab]	348.703
#4	#1 AND #2 AND #3	**484**
Filter		
#5	"Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR “Double-Blind Method”[Mesh] OR ((randomised[tiab] OR randomized[tiab]) AND (trial[tiab] OR trials[tiab])) OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR doubled[tiab] OR triple[tiab] OR tripled[tiab] OR treble[tiab] OR treble[tiab]) AND (blind*[tiab] OR mask*[tiab])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab])	1.675.765
#6	#4 AND #5	99
#7	Abstract available, Deutsch und Englisch	92
#8	Publikationszeitraum 1970 - date of search	**92**

PICO 2.6 Recherche Cochrane nach RCTs (16.12.2022)

Search Name:	**AIH 2.6 RCTs**	
ID	**Search**	**Hits**
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	38
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis, Chronic] explode all trees	3700

#3	(Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitis, Autoimmune OR Autoimmune Hepatitides OR Hepatitides, Autoimmune OR Autoimmune Chronic Hepatitis OR Autoimmune Chronic Hepatitides OR Chronic Hepatitides, Autoimmune OR Chronic Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitides, Autoimmune Chronic OR Hepatitis, Autoimmune Chronic OR Autoimmune Hepatitis OR AIH OR "Hepatitis, Chronic" OR Hepatitis, Chronic OR Chronic Hepatitis OR Cryptogenic Chronic Hepatitis OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic OR Hepatitis, Chronic Active OR Chronic Active Hepatitis OR Hepatitis, Chronic Persistent OR Chronic Persistent Hepatitides OR Chronic Persistent Hepatitis):ti,ab,kw	12354
#4	#1 OR #2 OR #3	12354
#5	MeSH descriptor: [Liver] explode all trees	3504
#6	(liver):ti,ab,kw	58672
#7	#5 OR #6	58698
#8	MeSH descriptor: [Biopsy] explode all trees	6048
#9	(biops* OR biopsy):ti,ab,kw	35474
#10	#8 OR #9	36497
#11	MeSH descriptor: [Withholding Treatment] explode all trees	439
#12	("Withholding Treatment" OR Treatment, Withholding OR Treatments, Withholding OR Withholding Treatments OR Cessation of Treatment OR Treatment Cessation OR Treatment Cessations OR Withdrawing Treatment OR Treatment, Withdrawing OR Treatments, Withdrawing OR Withdrawing Treatments OR Withdrawing Care OR Care, Withdrawing OR drug withdraw* OR treatment withdraw* OR withdraw* OR discontin* OR wean*):ti,ab,kw	93659
#13	#11 OR #12	93660
#14	#4 AND #7 AND #10 AND #13	206
#15	#14 with Publication Year from 1970 to present, in Trials	205
#16	#15 NOT (ct.gov OR ICRTP)	196

PICO 2.6 RCT

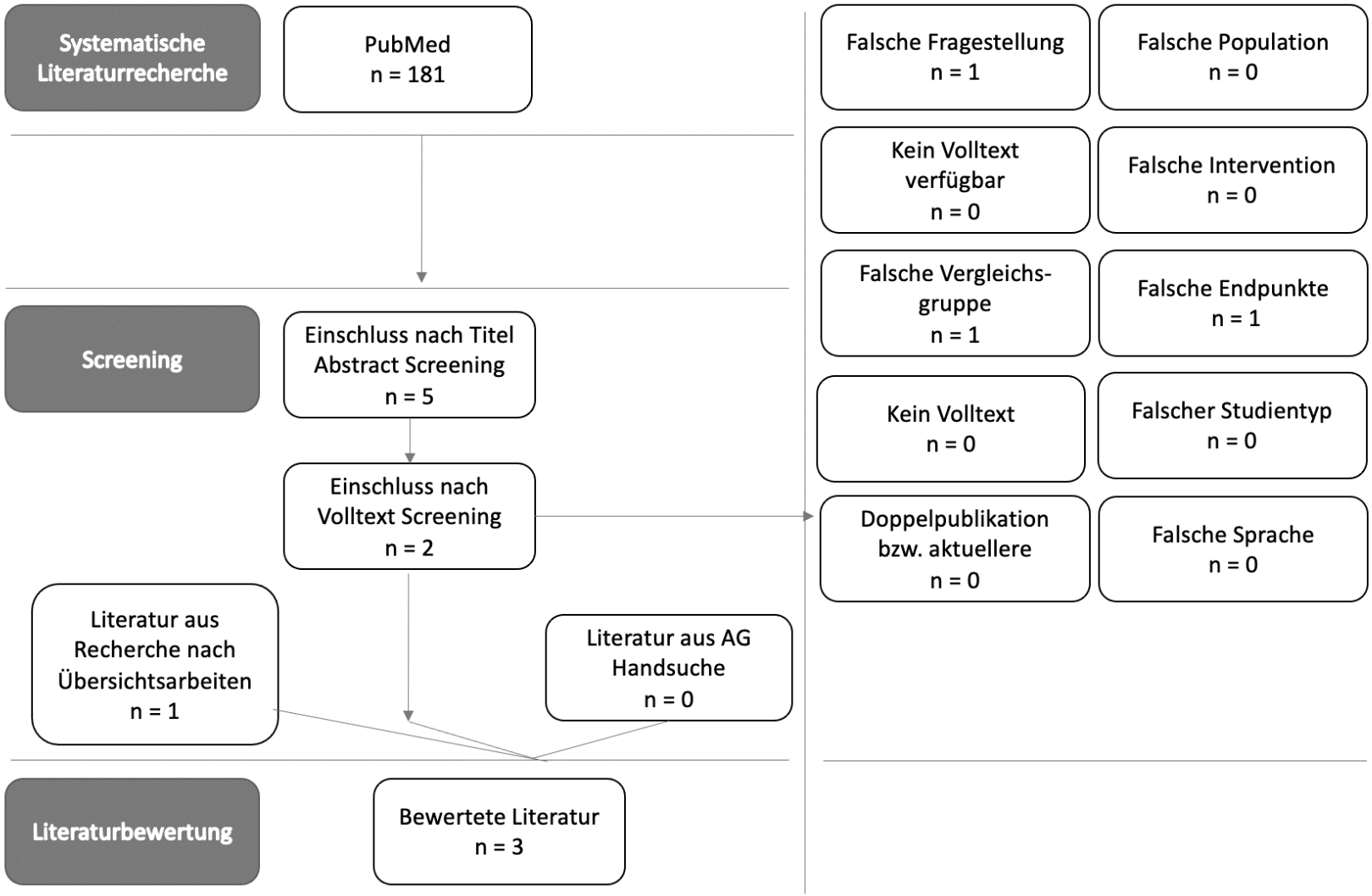

Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 92
Cochrane
n = 196
Kombiniert ohne Duplikate
n = 232
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening
n = 0
Einschluss nach Volltext Screening
n = 0
Literatur aus AG Handsuche
n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur
n = 0
Falsche Fragestellung
n = 0
Falsche Population
n = 0
Kein Volltext verfügbar
n = 0
Falsche Intervention
n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe
n = 0
Falsche Endpunkte
n = 0
Kein Volltext
n = 0
Falscher Studientyp
n = 0
Doppelpublikation bzw. aktuellere
n = 0
Falsche Sprache
n = 0

PICO 2.7

PICO 2.7 Recherche Pubmed ohne Beschränkung des Publikationstyps (15.07.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab]	11.911
Intervention		
#2	**Prednisone[Mesh]** OR prednison*[tiab] OR **Prednisolone[Mesh]** OR prednisolon*[tiab]	118.537
#3	**Remission Induction[Mesh]** OR induction[tiab] OR remission[tiab] OR high-dose[tiab] OR high dose[tiab] OR low-dose[tiab] OR low dose[tiab] OR high-dosage[tiab] OR high dosage[tiab] OR low-dosage[tiab] OR low dosage[tiab] OR high-dosis[tiab] OR high dosis[tiab] OR low-dosis[tiab] OR low dosis[tiab] OR dose[tiab] OR dosage[tiab] OR dosis[tiab]	1.904.471
#4	#1 AND #2 AND #3	**435**
Filter		
#5	Abstract available, Deutsch und Englisch	396
#6	Publikationszeitraum 2012 - 2022	**181**

PICO 2.7


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 181
Falsche Fragestellung
n = 1
Falsche Population
n = 0
Kein Volltext verfügbar
n = 0
Falsche Intervention
n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe
n = 1
Falsche Endpunkte
n = 1
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening
n = 5
Kein Volltext
n = 0
Falscher Studientyp
n = 0
Einschluss nach Volltext Screening
n = 2
Doppelpublikation bzw. aktuellere
n = 0
Falsche Sprache
n = 0
Literatur aus Recherche nach Übersichtsarbeiten
n = 1
Literatur aus AG Handsuche
n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur
n = 3

PICO 2.7 Recherche Pubmed nach RCTs (14.12.2022)

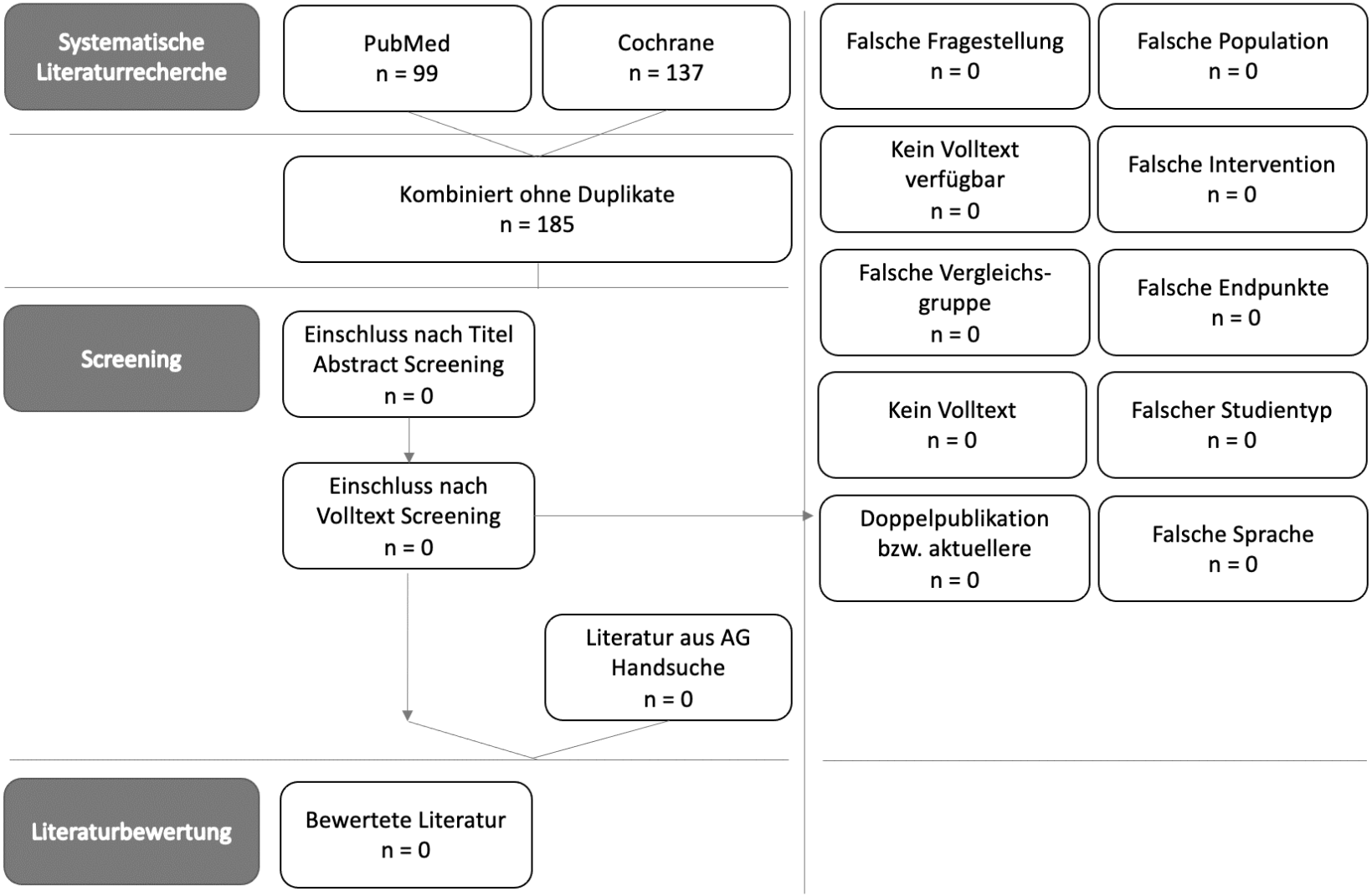
Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Hepatitis, Autoimmune[Mesh]** OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab] OR **"Hepatitis, Chronic"[Mesh]** OR Hepatitis, Chronic[tiab] OR Chronic Hepatitis[tiab] OR Cryptogenic Chronic Hepatitis[tiab] OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic[tiab] OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic[tiab] OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic[tiab] OR Hepatitis, Chronic Active[tiab] OR Chronic Active Hepatitis[tiab] OR Hepatitis, Chronic Persistent[tiab] OR Chronic Persistent Hepatitides[tiab] OR Chronic Persistent Hepatitis[tiab]	81.884
Intervention		
#2	**Prednisone[Mesh]** OR prednison*[tiab] OR **Prednisolone[Mesh]** OR prednisolon*[tiab]	119.629
#3	**Remission Induction[Mesh]** OR induction[tiab] OR remission[tiab] OR high-dose[tiab] OR high dose[tiab] OR low-dose[tiab] OR low dose[tiab] OR high-dosage[tiab] OR high dosage[tiab] OR low-dosage[tiab] OR low dosage[tiab] OR high-dosis[tiab] OR high dosis[tiab] OR low-dosis[tiab] OR low dosis[tiab] OR dose[tiab] OR dosage[tiab] OR dosis[tiab]	1.937.703
#4	#1 AND #2 AND #3	**603**
Filter		
#5	"Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR “Double-Blind Method”[Mesh] OR ((randomised[tiab] OR randomized[tiab]) AND (trial[tiab] OR trials[tiab])) OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR doubled[tiab] OR triple[tiab] OR tripled[tiab] OR treble[tiab] OR treble[tiab]) AND (blind*[tiab] OR mask*[tiab])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab])	1.675.765
#6	#4 AND #5	104
#7	Abstract available, Deutsch und Englisch	99
#8	Publikationszeitraum 1970 - date of search	**99**

PICO 2.7 Recherche Cochrane nach RCTs (16.12.2022)

Search Name:	**AIH 2.7 RCTs**	
ID	**Search**	**Hits**
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	38
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis, Chronic] explode all trees	3700

#3	(Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitis, Autoimmune OR Autoimmune Hepatitides OR Hepatitides, Autoimmune OR Autoimmune Chronic Hepatitis OR Autoimmune Chronic Hepatitides OR Chronic Hepatitides, Autoimmune OR Chronic Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitides, Autoimmune Chronic OR Hepatitis, Autoimmune Chronic OR Autoimmune Hepatitis OR AIH OR "Hepatitis, Chronic" OR Hepatitis, Chronic OR Chronic Hepatitis OR Cryptogenic Chronic Hepatitis OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic OR Hepatitis, Chronic Active OR Chronic Active Hepatitis OR Hepatitis, Chronic Persistent OR Chronic Persistent Hepatitides OR Chronic Persistent Hepatitis):ti,ab,kw	12354
#4	#1 OR #2 OR #3	12354
#5	MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees	4189
#6	MeSH descriptor: [Prednisolone] explode all trees	5186
#7	(Prednisone OR prednison* OR Prednisolone OR prednisolon*):ti,ab,kw	17382
#8	#5 OR #6 OR #7	19061
#9	MeSH descriptor: [Remission Induction] explode all trees	4208
#10	(Remission Induction OR induction OR remission OR high-dose OR high dose OR low-dose OR low dose OR high-dosage OR high dosage OR low-dosage OR low dosage OR high-dosis OR high dosis OR low-dosis OR low dosis OR dose OR dosage OR dosis):ti,ab,kw	497379
#11	#9 OR #10	497379
#12	#4 AND #8 AND #11	151
#13	#12 with Publication Year from 1970 to present, in Trials	150
#14	#13 NOT (ct.gov OR ICRTP)	137

PICO 2.7 RCT

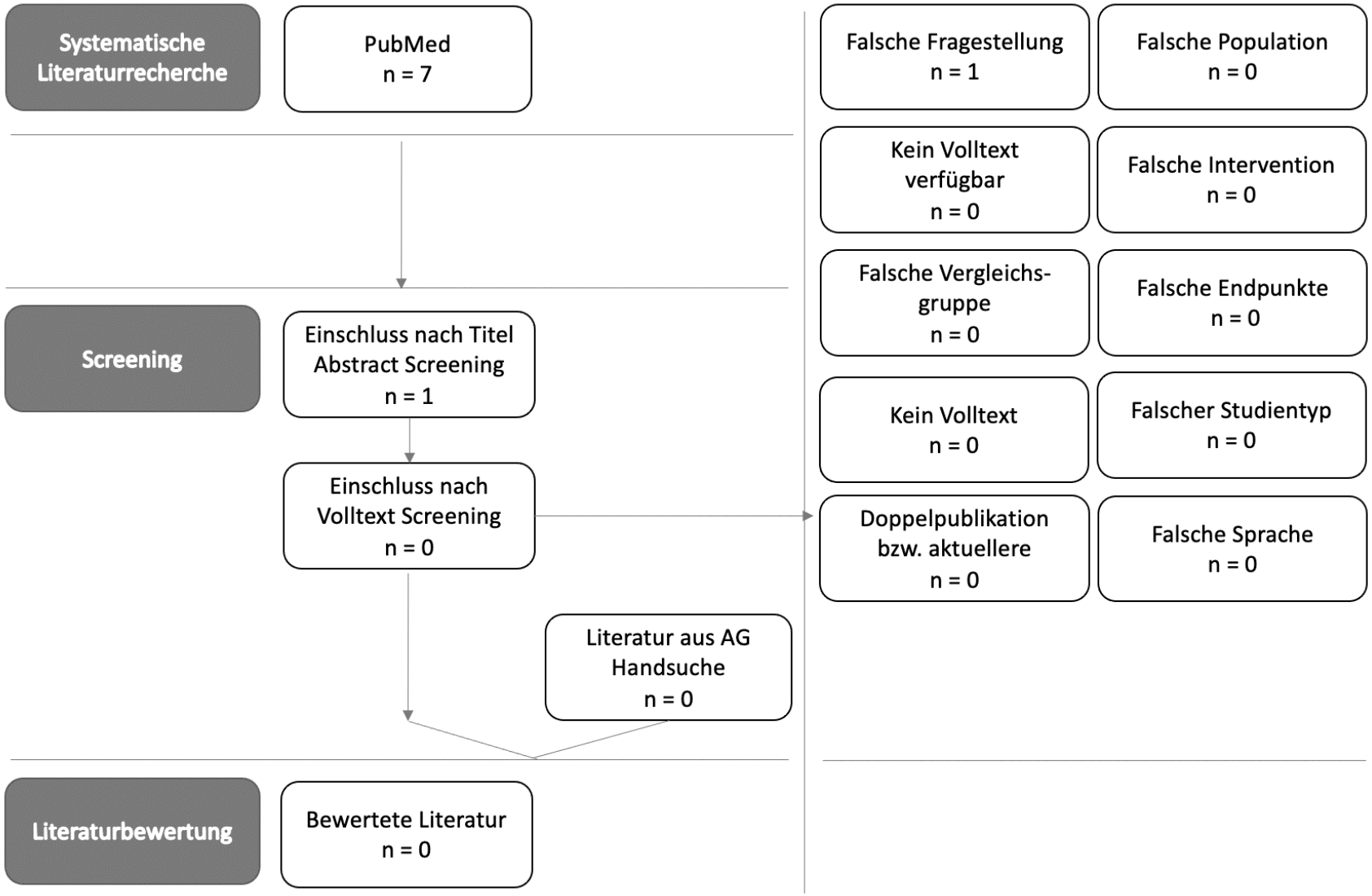

Systematische Literaturrecherche
PubMed n = 99
Cochrane n = 137
Kombiniert ohne Duplikate n = 185
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening n = 0
Einschluss nach Volltext Screening n = 0
Literatur aus AG Handsuche n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur n = 0
Falsche Fragestellung n = 0
Falsche Population n = 0
Kein Volltext verfügbar n = 0
Falsche Intervention n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe n = 0
Falsche Endpunkte n = 0
Kein Volltext n = 0
Falscher Studientyp n = 0
Doppelpublikation bzw. aktuellere n = 0
Falsche Sprache n = 0

PICO 2.8

PICO 2.8 Recherche Pubmed ohne Beschränkung des Publikationstyps (11.08.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	Hepatitis, Autoimmune[Mesh] OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab]	11.985
#2	Liver Cirrhosis, Biliary[Mesh] OR Liver Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary liver cirrhosis[tiab] OR Liver Cirrhoses, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary 1[tiab] OR Liver Cirrhosis, Obstructive[tiab] OR Obstructive Liver Cirrhosis[tiab] OR Primary Biliary Cholangitis[tiab] OR Biliary Cholangitides, Primary[tiab] OR Biliary Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitides, Primary Biliary[tiab] OR Cholangitis, Primary Biliary[tiab] OR Primary Biliary Cholangitides[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive[tiab] OR Primary Biliary Cirrhosis[tiab] OR PBC[tiab]	19.343
#3	"Cholangitis, Sclerosing"[Mesh] OR Cholangitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangiitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangiitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangiitides[tiab] OR Sclerosing Cholangiitis[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangitides, Primary Sclerosing[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitides, Primary[tiab] OR Sclerosing Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Primary Sclerosing[tiab] OR PSC[tiab]	24.649
#4	#1 OR #2 OR #3	50.378
Intervention		
#5	Silybin[Mesh] OR Silybin[tiab] OR Silibinin[tiab] OR Silybinin[tiab] OR Silibin[tiab] OR Ardeyhepan[tiab] OR Cefasilymarin[tiab] OR Durasilymarin[tiab] OR Hepa-loges[tiab] OR Hepa loges[tiab] OR Hepa-Merz Sil[tiab] OR Hepa Merz Sil[tiab] OR Silybin B[tiab] OR Silibinin B[tiab] OR Alepa-forte[tiab] OR Alepa forte[tiab] OR HepaBesch[tiab] OR Hepar-Pasc[tiab] OR Hepar Pasc[tiab] OR Heparsyx[tiab] OR Lagosa[tiab] OR 2,3-Dehydrosilybin[tiab] OR 2,3 Dehydrosilybin[tiab] OR Legalon Forte[tiab] OR Silybin A[tiab] OR Silibinin A[tiab] OR Heplant[tiab] OR silymarin[tiab] OR milk thistle[tiab] OR Silibinin[tiab]	96.345
#6	#4 AND #5	22
Filter		
#7	Abstract available, Deutsch und Englisch	20
#8	Publikationszeitraum 2012 - 2022	7

PICO 2.8


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 7
Falsche Fragestellung
n = 1
Falsche Population
n = 0
Kein Volltext verfügbar
n = 0
Falsche Intervention
n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe
n = 0
Falsche Endpunkte
n = 0
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening
n = 1
Kein Volltext
n = 0
Falscher Studientyp
n = 0
Einschluss nach Volltext Screening
n = 0
Doppelpublikation bzw. aktuellere
n = 0
Falsche Sprache
n = 0
Literatur aus AG Handsuche
n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur
n = 0

PICO 2.8 Recherche Pubmed nach RCTs (14.12.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	Hepatitis, Autoimmune[Mesh] OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab] OR "Hepatitis, Chronic"[Mesh] OR Hepatitis, Chronic[tiab] OR Chronic Hepatitis[tiab] OR Cryptogenic Chronic Hepatitis[tiab] OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic[tiab] OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic[tiab] OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic[tiab] OR Hepatitis, Chronic Active[tiab] OR Chronic Active Hepatitis[tiab] OR Hepatitis, Chronic Persistent[tiab] OR Chronic Persistent Hepatitides[tiab] OR Chronic Persistent Hepatitis[tiab]	81.884
#2	Liver Cirrhosis, Biliary[Mesh] OR Liver Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary liver cirrhosis[tiab] OR Liver Cirrhoses, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary 1[tiab] OR Liver Cirrhosis, Obstructive[tiab] OR Obstructive Liver Cirrhosis[tiab] OR Primary Biliary Cholangitis[tiab] OR Biliary Cholangitides, Primary[tiab] OR Biliary Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitides, Primary Biliary[tiab] OR Cholangitis, Primary Biliary[tiab] OR Primary Biliary Cholangitides[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive[tiab] OR Primary Biliary Cirrhosis[tiab] OR PBC[tiab]	19.689
#3	"Cholangitis, Sclerosing"[Mesh] OR Cholangitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangiitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangiitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangiitides[tiab] OR Sclerosing Cholangiitis[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangitides, Primary Sclerosing[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitides, Primary[tiab] OR Sclerosing Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Primary Sclerosing[tiab] OR PSC[tiab]	25.086
#4	#1 OR #2 OR #3	120.024
Intervention		
#5	Silybin[Mesh] OR Silybin[tiab] OR Silibinin[tiab] OR Silybinin[tiab] OR Silibin[tiab] OR Ardeyhepan[tiab] OR Cefasilymarin[tiab] OR Durasilymarin[tiab] OR Hepa-loges[tiab] OR Hepa loges[tiab] OR Hepa-Merz Sil[tiab] OR Hepa Merz Sil[tiab] OR Silybin B[tiab] OR Silibinin B[tiab] OR Alepa-forte[tiab] OR Alepa forte[tiab] OR HepaBesch[tiab] OR Hepar-Pasc[tiab] OR Hepar Pasc[tiab] OR Heparsyx[tiab] OR Lagosa[tiab] OR 2,3-Dehydrosilybin[tiab] OR 2,3 Dehydrosilybin[tiab] OR Legalon Forte[tiab] OR Silybin A[tiab] OR Silibinin A[tiab] OR Heplant[tiab] OR silymarin[tiab] OR milk thistle[tiab] OR Silibinin[tiab]	96.345
#6	#4 AND #5	120
Filter		

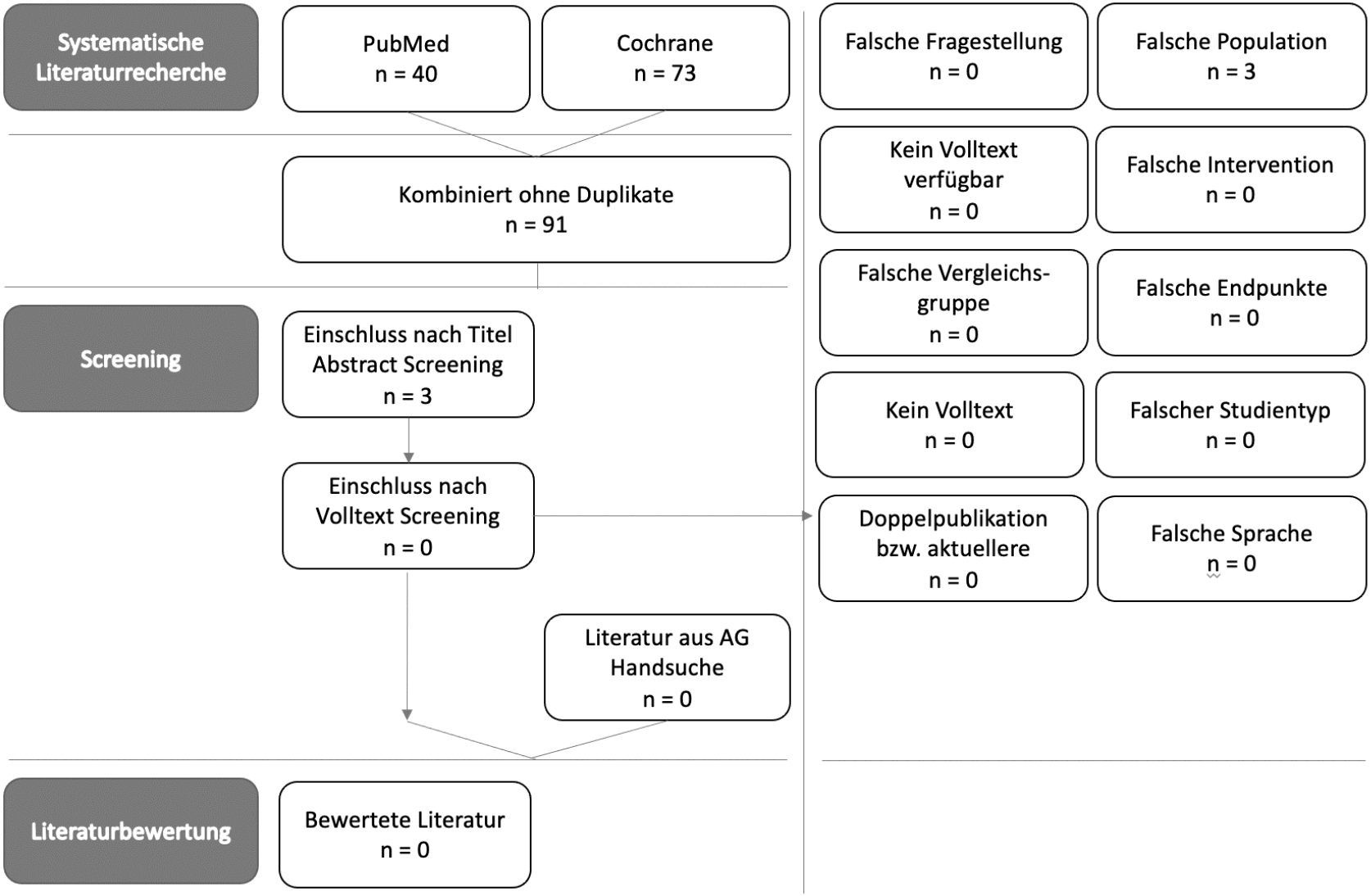
#7	"Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR “Double-Blind Method”[Mesh] OR ((randomised[tiab] OR randomized[tiab]) AND (trial[tiab] OR trials[tiab])) OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR doubled[tiab] OR triple[tiab] OR tripled[tiab] OR treble[tiab] OR treble[tiab]) AND (blind*[tiab] OR mask*[tiab])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab])	1.675.765
#8	#6 AND #7	47
#9	Abstract available, Deutsch und Englisch	40
#10	Publikationszeitraum 1970 - date of search	40

PICO 2.8 Recherche Cochrane nach RCTs (16.12.2022)

Search Name:	**AIH 2.8 RCTs**	
ID	**Search**	**Hits**
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	38
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis, Chronic] explode all trees	3700
#3	(Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitis, Autoimmune OR Autoimmune Hepatitides OR Hepatitides, Autoimmune OR Autoimmune Chronic Hepatitis OR Autoimmune Chronic Hepatitides OR Chronic Hepatitides, Autoimmune OR Chronic Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitides, Autoimmune Chronic OR Hepatitis, Autoimmune Chronic OR Autoimmune Hepatitis OR AIH OR "Hepatitis, Chronic" OR Hepatitis, Chronic OR Chronic Hepatitis OR Cryptogenic Chronic Hepatitis OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic OR Hepatitis, Chronic Active OR Chronic Active Hepatitis OR Hepatitis, Chronic Persistent OR Chronic Persistent Hepatitides OR Chronic Persistent Hepatitis):ti,ab,kw	12354
#4	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	337
#5	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	337
#6	(Liver Cirrhosis, Biliary OR Liver Cirrhosis, Biliary OR Biliary liver cirrhosis OR Liver Cirrhoses, Biliary OR Biliary Cirrhosis OR Cirrhosis, Biliary OR Biliary Cirrhosis, Primary 1 OR Liver Cirrhosis, Obstructive OR Obstructive Liver Cirrhosis OR Primary Biliary Cholangitis OR Biliary Cholangitides, Primary OR Biliary Cholangitis, Primary OR Cholangitides, Primary Biliary OR Cholangitis, Primary Biliary OR Primary Biliary Cholangitides OR Biliary Cirrhosis, Primary OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive OR Primary Biliary Cirrhosis OR PBC):ti,ab,kw	1681
#7	MeSH descriptor: [Cholangitis, Sclerosing] explode all trees	111
#8	(Cholangitis, Sclerosing OR Cholangitis, Sclerosing OR Cholangitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangitides OR Sclerosing Cholangitis OR Cholangiitis, Sclerosing OR Cholangiitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangiitides OR Sclerosing Cholangiitis OR Primary Sclerosing Cholangitis OR Cholangitides, Primary Sclerosing OR Primary Sclerosing	731

	Cholangitides OR Sclerosing Cholangitides, Primary OR Sclerosing Cholangitis, Primary OR Cholangitis, Primary Sclerosing OR PSC):ti,ab,kw	
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	14452
#10	MeSH descriptor: [Silybin] explode all trees	28
#11	(Silybin OR Silibinin OR Silybinin OR Silibin OR Ardeyhepan OR Cefasilymarin OR Durasilymarin OR Hepa-loges OR Hepa loges OR Hepa-Merz Sil OR Hepa Merz Sil OR Silybin B OR Silibinin B OR Alepa-forte OR Alepa forte OR HepaBesch OR Hepar-Pasc OR Hepar Pasc OR Heparsyx OR Lagosa OR Dehydrosilybin OR Legalon Forte OR Silybin A OR Silibinin A OR Heplant OR silymarin OR milk thistle OR Silibinin):ti,ab,kw	545
#12	#10 OR #11	545
#13	#9 AND #12	91
#14	#13 with Publication Year from 1970 to present, in Trials	89
#15	#14 NOT (ct.gov OR ICRTP)	73

PICO 2.8 RCT

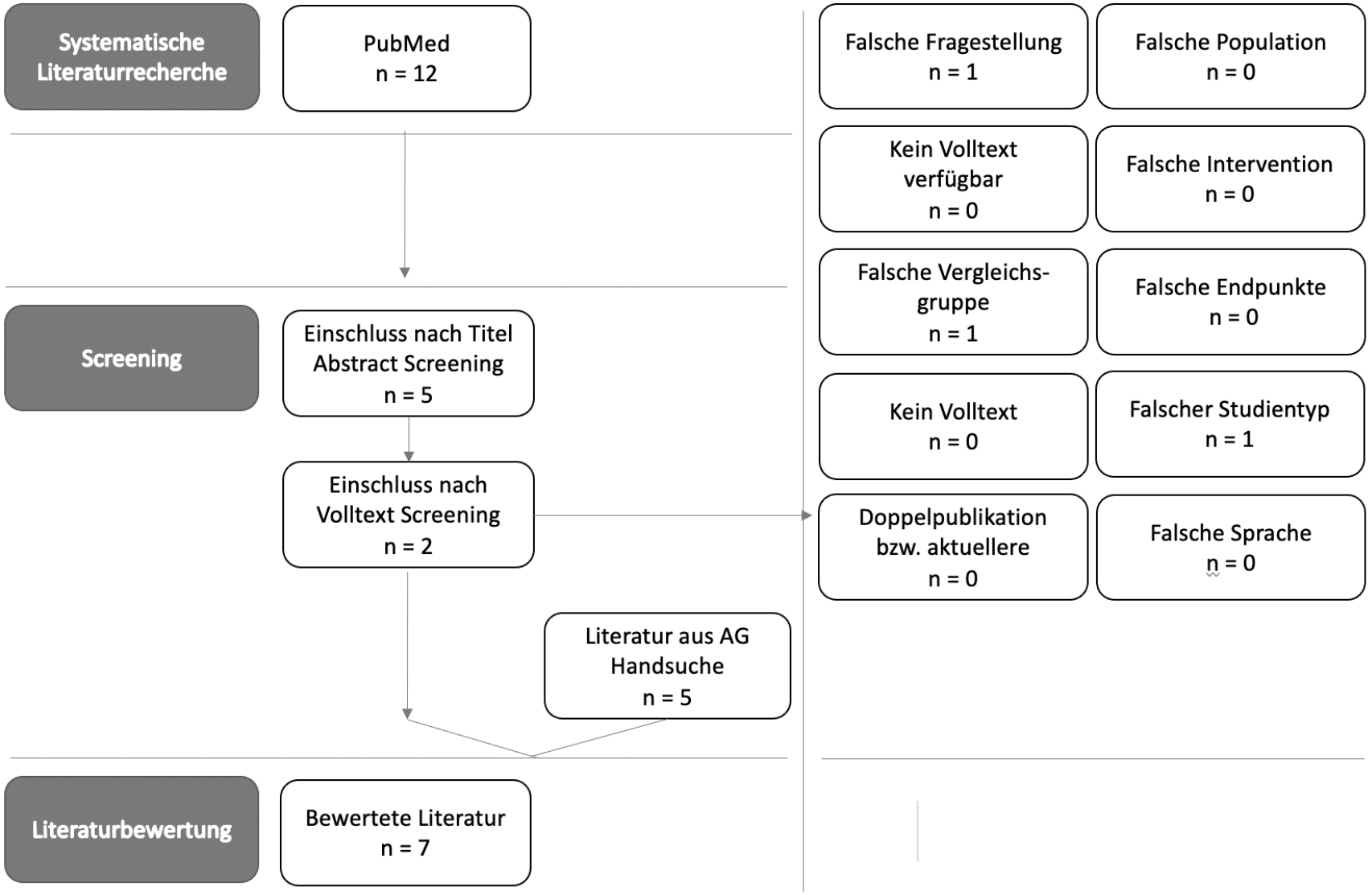

Systematische Literaturrecherche
PubMed n = 40
Cochrane n = 73
Kombiniert ohne Duplikate n = 91
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening n = 3
Einschluss nach Volltext Screening n = 0
Literatur aus AG Handsuche n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur n = 0
Falsche Fragestellung n = 0
Falsche Population n = 3
Kein Volltext verfügbar n = 0
Falsche Intervention n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe n = 0
Falsche Endpunkte n = 0
Kein Volltext n = 0
Falscher Studientyp n = 0
Doppelpublikation bzw. aktuellere n = 0
Falsche Sprache n = 0

PICO 2.9

PICO 2.9 Recherche Pubmed ohne Beschränkung des Publikationstyps (11.08.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	Hepatitis, Autoimmune[Mesh] OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab]	11.959
Intervention		
#2	Steroids[Mesh] OR steroid[tiab] OR Prednisone[Mesh] OR prednison*[tiab] OR Prednisolone[Mesh] OR prednisolon*[tiab] OR Budesonide[Mesh] OR budesonid*[tiab]	1.002.126
#3	#1 AND #2	1.694
Outcome		
#4	Quality of Life[Mesh] OR Quality of Life[tiab] OR Life Quality[tiab] OR Health-Related Quality Of Life[tiab] OR Health Related Quality Of Life[tiab] OR HRQOL[tiab]	405.114
#5	Depression[Mesh] OR Depression[tiab] OR Depressive Symptoms[tiab] OR Depressive Symptom[tiab] OR Symptom, Depressive[tiab] OR Symptoms, Depressive[tiab] OR Emotional Depression[tiab] OR Depression, Emotional[tiab]	479.304
#6	#4 OR #5	837.932
#7	#3 AND #6	24
Filter		
#8	Abstract available, Deutsch und Englisch	21
#9	Publikationszeitraum 2012 - 2022	12

PICO 2.9


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 12
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening
n = 5
Einschluss nach Volltext Screening
n = 2
Literatur aus AG Handsuche
n = 5
Literaturbewertung
Bewertete Literatur
n = 7
Falsche Fragestellung
n = 1
Falsche Population
n = 0
Kein Volltext verfügbar
n = 0
Falsche Intervention
n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe
n = 1
Falsche Endpunkte
n = 0
Kein Volltext
n = 0
Falscher Studientyp
n = 1
Doppelpublikation bzw. aktuellere
n = 0
Falsche Sprache
n = 0

PICO 2.9 Recherche Pubmed nach RCTs (14.12.2022)

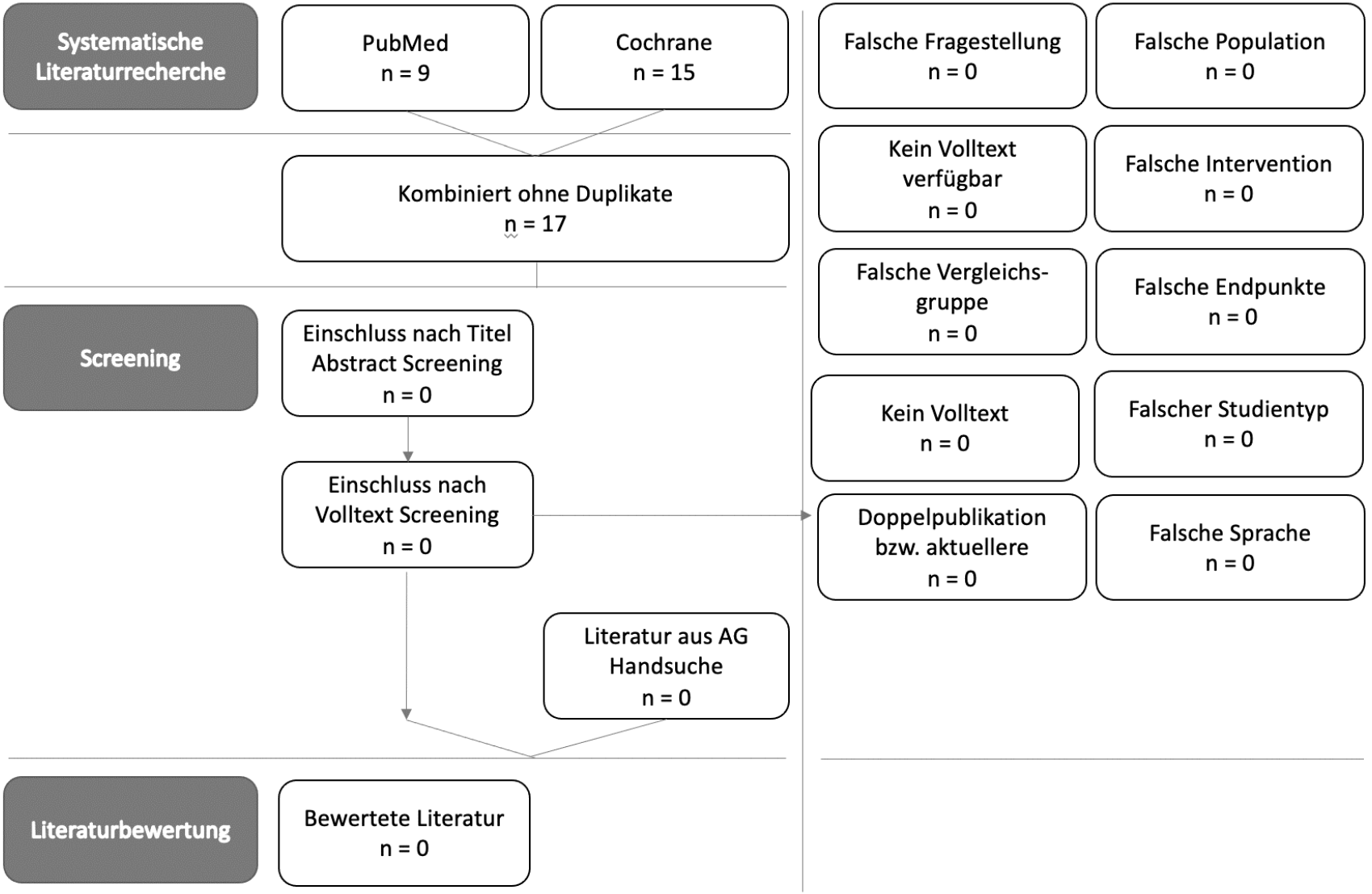
Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	Hepatitis, Autoimmune[Mesh] OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab] OR "Hepatitis, Chronic"[Mesh] OR Hepatitis, Chronic[tiab] OR Chronic Hepatitis[tiab] OR Cryptogenic Chronic Hepatitis[tiab] OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic[tiab] OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic[tiab] OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic[tiab] OR Hepatitis, Chronic Active[tiab] OR Chronic Active Hepatitis[tiab] OR Hepatitis, Chronic Persistent[tiab] OR Chronic Persistent Hepatitides[tiab] OR Chronic Persistent Hepatitis[tiab]	81.884
Intervention		
#2	Steroids[Mesh] OR steroid[tiab] OR Prednisone[Mesh] OR prednison*[tiab] OR Prednisolone[Mesh] OR prednisolon*[tiab] OR Budesonide[Mesh] OR budesonid*[tiab]	1.011.509
#3	#1 AND #2	3.580
Outcome		
#4	Quality of Life[Mesh] OR Quality of Life[tiab] OR Life Quality[tiab] OR Health-Related Quality Of Life[tiab] OR Health Related Quality Of Life[tiab] OR HRQOL[tiab]	417.117
#5	Depression[Mesh] OR Depression[tiab] OR Depressive Symptoms[tiab] OR Depressive Symptom[tiab] OR Symptom, Depressive[tiab] OR Symptoms, Depressive[tiab] OR Emotional Depression[tiab] OR Depression, Emotional[tiab]	490.755
#6	#4 OR #5	859.813
#7	#3 AND #6	44
Filter		
#8	"Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR “Double-Blind Method”[Mesh] OR ((randomised[tiab] OR randomized[tiab]) AND (trial[tiab] OR trials[tiab])) OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR doubled[tiab] OR triple[tiab] OR tripled[tiab] OR treble[tiab] OR treble[tiab]) AND (blind*[tiab] OR mask*[tiab])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab])	1.675.765
#9	#7 AND #8	9
#10	Abstract available, Deutsch und Englisch	9
#11	Publikationszeitraum 1970 - date of search	9

PICO 2.9 Recherche Cochrane nach RCTs (16.12.2022)

Search Name:	AIH 2.9 RCTs	
ID	**Search**	**Hits**

#1	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	42
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis, Chronic] explode all trees	3975
#3	(Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitis, Autoimmune OR Autoimmune Hepatitides OR Hepatitides, Autoimmune OR Autoimmune Chronic Hepatitis OR Autoimmune Chronic Hepatitides OR Chronic Hepatitides, Autoimmune OR Chronic Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitides, Autoimmune Chronic OR Hepatitis, Autoimmune Chronic OR Autoimmune Hepatitis OR AIH OR "Hepatitis, Chronic" OR Hepatitis, Chronic OR Chronic Hepatitis OR Cryptogenic Chronic Hepatitis OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic OR Hepatitis, Chronic Active OR Chronic Active Hepatitis OR Hepatitis, Chronic Persistent OR Chronic Persistent Hepatitides OR Chronic Persistent Hepatitis):ti,ab,kw	12642
#4	#1 OR #2 OR #3	12642
#5	MeSH descriptor: [Steroids] explode all trees	67903
#6	MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees	4444
#7	MeSH descriptor: [Budesonide] explode all trees	2059
#8	(Steroids OR steroid OR Prednisone OR prednison* OR Prednisolone OR prednisolon* OR Budesonide OR budesonid*):ti,ab,kw	42455
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	95176
#10	MeSH descriptor: [Quality of Life] explode all trees	35347
#11	(Quality of Life OR Quality of Life OR Life Quality OR Health-Related Quality Of Life OR Health Related Quality Of Life OR HRQOL):ti,ab,kw	150072
#12	MeSH descriptor: [Depression] explode all trees	16000
#13	(Depression OR Depression OR Depressive Symptoms OR Depressive Symptom OR Symptom, Depressive OR Symptoms, Depressive OR Emotional Depression OR Depression, Emotional):ti,ab,kw	96021
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	224217
#15	#4 AND #9 AND #14	24
#16	#15 with Publication Year from 1970 to present, in Trials	22
#17	#16 NOT (ct.gov OR ICRTP)	15

PICO 2.9 RCT


Systematische Literaturrecherche
PubMed n = 9
Cochrane n = 15
Kombiniert ohne Duplikate n = 17
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening n = 0
Einschluss nach Volltext Screening n = 0
Literatur aus AG Handsuche n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur n = 0
Falsche Fragestellung n = 0
Falsche Population n = 0
Kein Volltext verfügbar n = 0
Falsche Intervention n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe n = 0
Falsche Endpunkte n = 0
Kein Volltext n = 0
Falscher Studientyp n = 0
Doppelpublikation bzw. aktuellere n = 0
Falsche Sprache n = 0

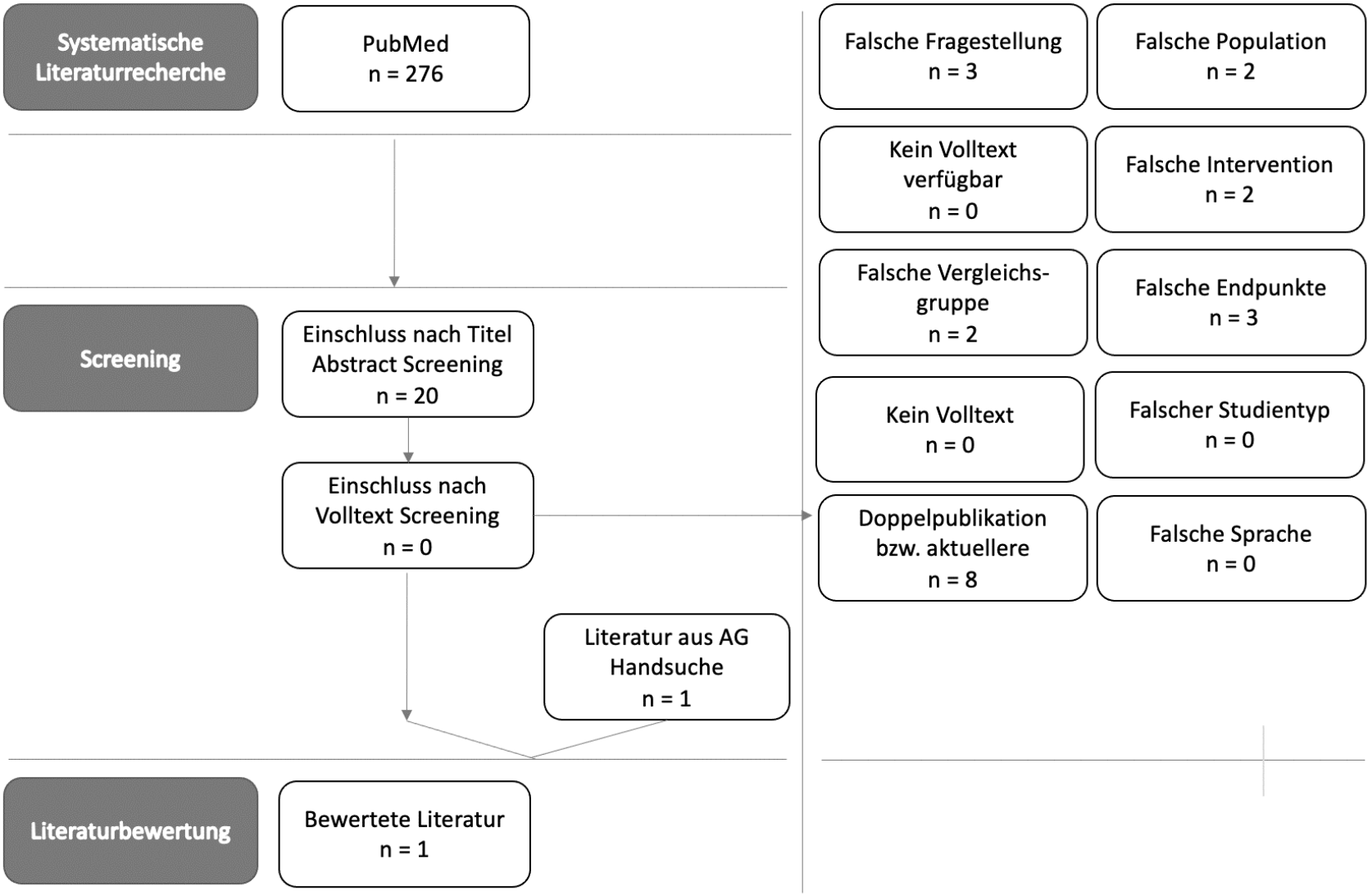
PICO 3.1

PICO 3.1 Recherche Pubmed ohne Beschränkung des Publikationstyps (18.07.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	Liver Cirrhosis, Biliary[Mesh] OR Liver Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary liver cirrhosis[tiab] OR Liver Cirrhoses, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary 1[tiab] OR Liver Cirrhosis, Obstructive[tiab] OR Obstructive Liver Cirrhosis[tiab] OR Primary Biliary Cholangitis[tiab] OR Biliary Cholangitides, Primary[tiab] OR Biliary Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitides, Primary Biliary[tiab] OR Cholangitis, Primary Biliary[tiab] OR Primary Biliary Cholangitides[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive[tiab] OR Primary Biliary Cirrhosis[tiab] OR PBC[tiab]	19.289
Intervention		
#2	"Ursodeoxycholic Acid"[Mesh] OR Ursodeoxycholic Acid[tiab] OR Acid, Ursodeoxycholic[tiab] OR Ursacholic Acid[tiab] OR Acid, Ursacholic[tiab] OR Ursodiol[tiab] OR Deoxyursocholic Acid[tiab] OR Acid, Deoxyursocholic[tiab] OR Ursolvan[tiab] OR Delursan[tiab] OR Destolit[tiab] OR Sodium Ursodeoxycholate[tiab] OR Ursodeoxycholate, Sodium[tiab] OR Urdox[tiab] OR Urso[tiab] OR Urso Heumann[tiab] OR Ursobilane[tiab] OR Ursochol[tiab] OR Ursofalk[tiab] OR Ursogal[tiab] OR Ursolite[tiab] OR Cholit-Ursan[tiab] OR Cholofalk[tiab] OR UDCA[tiab]	1.776.899
#3	#1 AND #2	2.927
Outcome		
#4	"Survival"[Mesh] OR surviv*[tiab] OR "Disease Progression"[Mesh] OR Disease Progressions[tiab] OR Progression, Disease[tiab] OR Progressions, Disease[tiab] OR Disease Exacerbation[tiab] OR progress*[tiab] OR "Fibrosis"[Mesh] OR Fibrosis[tiab] OR Fibroses[tiab] OR Cirrhosis[tiab] OR Normalization liver enzyme[tiab] OR liver enzyme normalization[tiab] OR "Alkaline Phosphatase"[Mesh] OR Alkaline Phosphatase[tiab] OR "Bilirubin"[Mesh] OR Bilirubin IX alpha[tiab] OR Hematoidin[tiab] OR Bilirubin, Disodium Salt[tiab] OR Disodium Salt Bilirubin[tiab] OR Bilirubin, Monosodium Salt[tiab] OR Monosodium Salt Bilirubin[tiab] OR delta-Bilirubin[tiab] OR delta Bilirubin[tiab] OR Bilirubin, Calcium Salt[tiab] OR Calcium Salt Bilirubin[tiab] OR Salt Bilirubin, Calcium[tiab] OR Calcium Bilirubinate[tiab] OR Bilirubinate, Calcium[tiab] OR "gamma-Glutamyltransferase"[Mesh] OR gamma Glutamyltransferase[tiab] OR GGT[tiab] OR gammaglutamyltransferase[tiab] OR Glutamyl Transpeptidase[tiab] OR Transpeptidase, Glutamyl[tiab] OR gamma-Glutamyl Transpeptidase[tiab] OR Transpeptidase, gamma-Glutamyl[tiab] OR gamma Glutamyl Transpeptidase[tiab]	2.974.935
#5	#3 AND #4	2.667
Filter		
#6	animals [mh] NOT humans [mh]	5.025.445
#7	#5 NOT #6	2.473

#8	Address[pt] OR "Autobiography"[pt] OR "Bibliography"[pt] OR "Biography"[pt] OR "Clinical Trial Protocol"[pt] OR "Clinical Trial, Phase I"[pt] OR "Clinical Trial, Veterinary"[pt] OR "Comment"[pt] OR "Congress"[pt] OR "Consensus Development Conference"[pt] OR "Consensus Development Conference, NIH"[pt] OR "Corrected and Republished Article"[pt] OR "Dataset"[pt] OR "Dictionary"[pt] OR "Directory"[pt] OR "Duplicate Publication"[pt] OR "Editorial"[pt] OR "Electronic Supplementary Materials"[pt] OR "English Abstract"[pt] OR "Festschrift"[pt] OR "Government Publication"[pt] OR "Guideline"[pt] OR "Historical Article"[pt] OR "Interactive Tutorial"[pt] OR "Interview"[pt] OR "Introductory Journal Article"[pt] OR "Lecture"[pt] OR "Legal Case"[pt] OR "Legislation"[pt] OR "Letter"[pt] OR "News"[pt] OR "Newspaper Article"[pt] OR "Observational Study, Veterinary"[pt] OR "Overall"[pt] OR "Patient Education Handout"[pt] OR "Periodical Index"[pt] OR "Personal Narrative"[pt] OR "Portrait"[pt] OR "Practice Guideline"[pt] OR "Preprint"[pt] OR "Published Erratum"[pt] OR "Research Support, American Recovery and Reinvestment Act"[pt] OR "Research Support, N.I.H., Extramural"[pt] OR "Research Support, N.I.H., Intramural"[pt] OR "Research Support, Non-U.S. Gov't"[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S."[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't, P.H.S."[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't"[pt] OR "Retracted Publication"[pt] OR "Retraction of Publication"[pt] OR "Scientific Integrity Review"[pt] OR "Technical Report"[pt] OR "Twin Study"[pt] OR "Validation Study"[pt] OR "Video-Audio Media"[pt] OR "Webcast"[pt]	14.146.624
#9	#7 NOT #8	1.426
#10	(systematic*[tiab] AND (bibliographic*[TIAB] OR literature[tiab] OR review[tiab] OR reviewed[tiab] OR reviews[tiab])) OR (comprehensive*[TIAB] AND (bibliographic*[TIAB] OR literature[tiab])) OR “cochrane database syst rev”[Journal] OR "Evidence report/technology assessment (Summary)"[journal] OR "Evidence report/technology assessment"[journal] OR "integrative literature review"[tiab] OR "integrative research review"[tiab] OR "integrative review"[tiab] OR “research synthesis”[tiab] OR “research integration”[tiab] OR cinahl[tiab] OR embase[tiab] OR medline[tiab] OR psyclit[tiab] OR (psycinfo[tiab] NOT “psycinfo database”[tiab]) OR pubmed[tiab] OR scopus[tiab] OR “web of science”[tiab] OR “data synthesis”[tiab] OR meta-analys*[tiab] OR meta-analyz*[tiab] OR meta-analyt*[tiab] OR metaanalys*[tiab] OR metaanalyz*[tiab] OR metaanalyt*[tiab] OR “meta-analysis as topic”[MeSH:noexp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR ((review[tiab] AND (rationale[tiab] OR evidence[tiab])) AND review[pt])	765.344
#11	#9 NOT #10	1.340
#12	Abstract available, Deutsch und Englisch	1.174
#13	Publikationszeitraum 1980 - 2000	276

PICO 3.1


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 276
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening
n = 20
Einschluss nach Volltext Screening
n = 0
Literatur aus AG Handsuche
n = 1
Literaturbewertung
Bewertete Literatur
n = 1
Falsche Fragestellung
n = 3
Falsche Population
n = 2
Kein Volltext verfügbar
n = 0
Falsche Intervention
n = 2
Falsche Vergleichs-gruppe
n = 2
Falsche Endpunkte
n = 3
Kein Volltext
n = 0
Falscher Studientyp
n = 0
Doppelpublikation bzw. aktuellere
n = 8
Falsche Sprache
n = 0

PICO 3.1 Recherche Pubmed nach RCTs (14.12.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	Liver Cirrhosis, Biliary[Mesh] OR Liver Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary liver cirrhosis[tiab] OR Liver Cirrhoses, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary 1[tiab] OR Liver Cirrhosis, Obstructive[tiab] OR Obstructive Liver Cirrhosis[tiab] OR Primary Biliary Cholangitis[tiab] OR Biliary Cholangitides, Primary[tiab] OR Biliary Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitides, Primary Biliary[tiab] OR Cholangitis, Primary Biliary[tiab] OR Primary Biliary Cholangitides[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive[tiab] OR Primary Biliary Cirrhosis[tiab] OR PBC[tiab]	19.689
Intervention		
#2	"Ursodeoxycholic Acid"[Mesh] OR Ursodeoxycholic Acid[tiab] OR Acid, Ursodeoxycholic[tiab] OR Ursacholic Acid[tiab] OR Acid, Ursacholic[tiab] OR Ursodiol[tiab] OR Deoxyursocholic Acid[tiab] OR Acid, Deoxyursocholic[tiab] OR Ursolvan[tiab] OR Delursan[tiab] OR Destolit[tiab] OR Sodium Ursodeoxycholate[tiab] OR Ursodeoxycholate, Sodium[tiab] OR Urdox[tiab] OR Urso[tiab] OR Urso Heumann[tiab] OR Ursobilane[tiab] OR Ursochol[tiab] OR Ursofalk[tiab] OR Ursogal[tiab] OR Ursolite[tiab] OR Cholit-Ursan[tiab] OR Cholofalk[tiab] OR UDCA[tiab]	1.812.288
#3	#1 AND #2	3.026
Outcome		
#4	"Survival"[Mesh] OR surviv*[tiab] OR "Disease Progression"[Mesh] OR Disease Progressions[tiab] OR Progression, Disease[tiab] OR Progressions, Disease[tiab] OR Disease Exacerbation[tiab] OR progress*[tiab] OR "Fibrosis"[Mesh] OR Fibrosis[tiab] OR Fibroses[tiab] OR Cirrhosis[tiab] OR Normalization liver enzyme[tiab] OR liver enzyme normalization[tiab] OR "Alkaline Phosphatase"[Mesh] OR Alkaline Phosphatase[tiab] OR "Bilirubin"[Mesh] OR Bilirubin IX alpha[tiab] OR Hematoidin[tiab] OR Bilirubin, Disodium Salt[tiab] OR Disodium Salt Bilirubin[tiab] OR Bilirubin, Monosodium Salt[tiab] OR Monosodium Salt Bilirubin[tiab] OR delta-Bilirubin[tiab] OR delta Bilirubin[tiab] OR Bilirubin, Calcium Salt[tiab] OR Calcium Salt Bilirubin[tiab] OR Salt Bilirubin, Calcium[tiab] OR Calcium Bilirubinate[tiab] OR Bilirubinate, Calcium[tiab] OR "gamma-Glutamyltransferase"[Mesh] OR gamma Glutamyltransferase[tiab] OR GGT[tiab] OR gammaglutamyltransferase[tiab] OR Glutamyl Transpeptidase[tiab] OR Transpeptidase, Glutamyl[tiab] OR gamma-Glutamyl Transpeptidase[tiab] OR Transpeptidase, gamma-Glutamyl[tiab] OR gamma Glutamyl Transpeptidase[tiab]	3.055.352
#5	#3 AND #4	2.749
Filter		

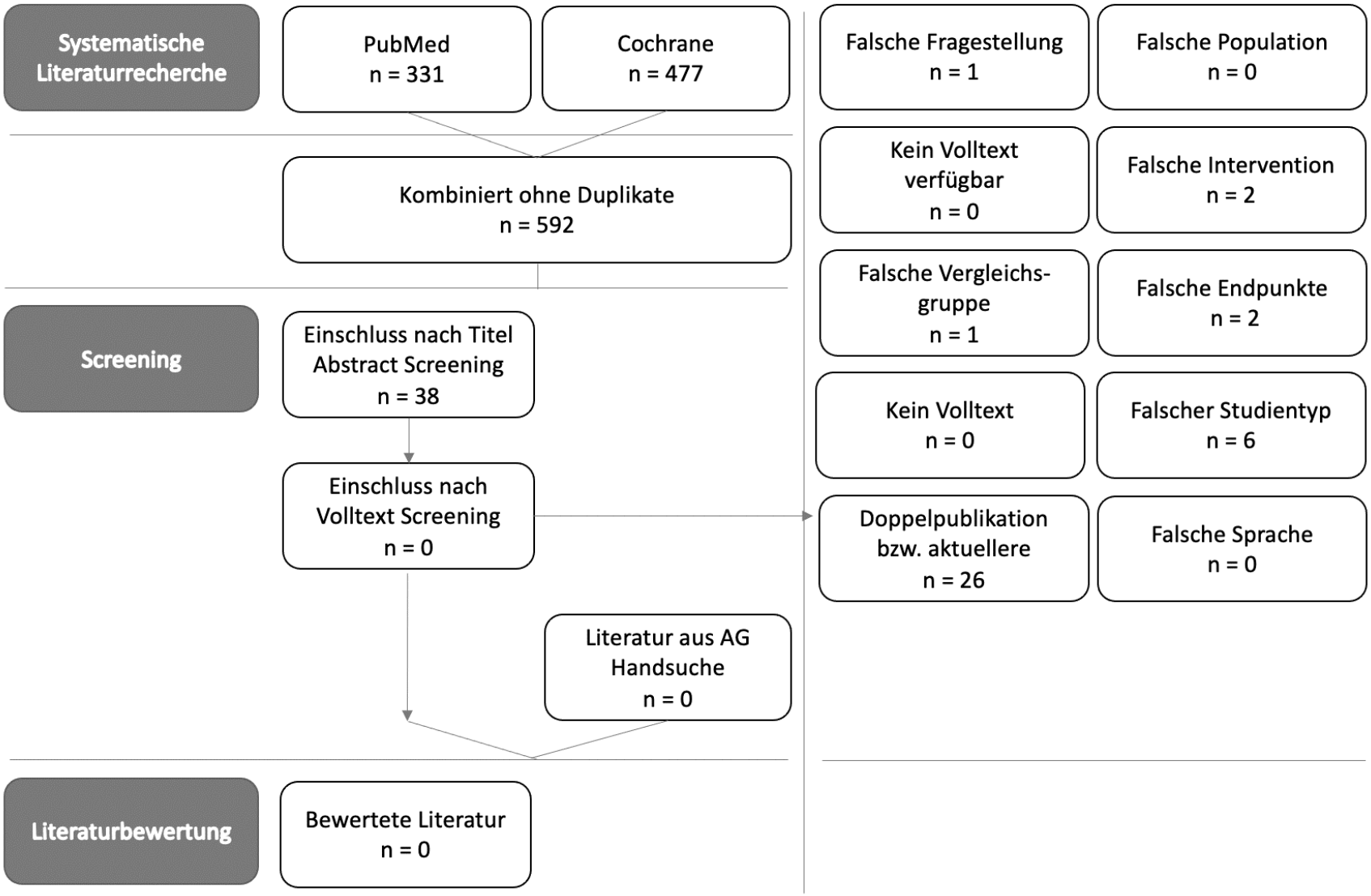
#6	"Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Double-Blind Method"[Mesh] OR ((randomised[tiab] OR randomized[tiab]) AND (trial[tiab] OR trials[tiab])) OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR doubled[tiab] OR triple[tiab] OR tripled[tiab] OR treble[tiab] OR treble[tiab]) AND (blind*[tiab] OR mask*[tiab])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab])	1.675.765
#7	#6 AND #7	377
#8	Abstract available, Deutsch und Englisch	331
#9	Publikationszeitraum 1970 - date of search	331

PICO 3.1 Recherche Cochrane nach RCTs (16.12.2022)

Search Name:	**AIH 3.1**	
ID	**Search**	**Hits**
#1	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	359
#2	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	359
#3	(Liver Cirrhosis, Biliary OR Liver Cirrhosis, Biliary OR Biliary liver cirrhosis OR Liver Cirrhoses, Biliary OR Biliary Cirrhosis OR Cirrhosis, Biliary OR Biliary Cirrhosis, Primary 1 OR Liver Cirrhosis, Obstructive OR Obstructive Liver Cirrhosis OR Primary Biliary Cholangitis OR Biliary Cholangitides, Primary OR Biliary Cholangitis, Primary OR Cholangitides, Primary Biliary OR Cholangitis, Primary Biliary OR Primary Biliary Cholangitides OR Biliary Cirrhosis, Primary OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive OR Primary Biliary Cirrhosis OR PBC):ti,ab,kw	1760
#4	#1 OR #2 OR #3	1760
#5	MeSH descriptor: [Ursodeoxycholic Acid] explode all trees	628
#6	("Ursodeoxycholic Acid" OR Ursodeoxycholic Acid OR Acid, Ursodeoxycholic OR Ursacholic Acid OR Acid, Ursacholic OR Ursodiol OR Deoxyursocholic Acid OR Acid, Deoxyursocholic OR Ursolvan OR Delursan OR Destolit OR Sodium Ursodeoxycholate OR Ursodeoxycholate, Sodium OR Urdox OR Urso OR Urso Heumann OR Ursobilane OR Ursochol OR Ursofalk OR Ursogal OR Ursolite OR Cholit-Ursan OR Cholofalk OR UDCA):ti,ab,kw	1684
#7	#5 OR #6	1684
#8	#4 AND #7	620
#9	MeSH descriptor: [Survival] explode all trees	165
#10	MeSH descriptor: [Disease Progression] explode all trees	9374
#11	MeSH descriptor: [Fibrosis] explode all trees	7173
#12	MeSH descriptor: [Alkaline Phosphatase] explode all trees	1360
#13	MeSH descriptor: [Bilirubin] explode all trees	957
#14	MeSH descriptor: [gamma-Glutamyltransferase] explode all trees	398

#15	("Survival" OR surviv* OR "Disease Progression" OR Disease Progressions OR Progression, Disease OR Progressions, Disease OR Disease Exacerbation OR progress* OR "Fibrosis" OR Fibrosis OR Fibroses OR Cirrhosis OR Normalization liver enzyme OR liver enzyme normalization OR "Alkaline Phosphatase" OR Alkaline Phosphatase OR "Bilirubin" OR Bilirubin IX alpha OR Hematoidin OR Bilirubin, Disodium Salt OR Disodium Salt Bilirubin OR Bilirubin, Monosodium Salt OR Monosodium Salt Bilirubin OR delta-Bilirubin OR delta Bilirubin OR Bilirubin, Calcium Salt OR Calcium Salt Bilirubin OR Salt Bilirubin, Calcium OR Calcium Bilirubinate OR Bilirubinate, Calcium OR "gamma-Glutamyltransferase" OR gamma Glutamyltransferase OR GGT OR gammaglutamyltransferase OR Glutamyl Transpeptidase OR Transpeptidase, Glutamyl OR gamma-Glutamyl Transpeptidase OR Transpeptidase, gamma-Glutamyl OR gamma Glutamyl Transpeptidase):ti,ab,kw	247213
#16	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	249534
#17	#8 AND #16	585
#18	#17 with Publication Year from 1970 to present, in Trials	575
#19	#18 NOT (ct.gov OR ICTRP)	477

PICO 3.1 RCT

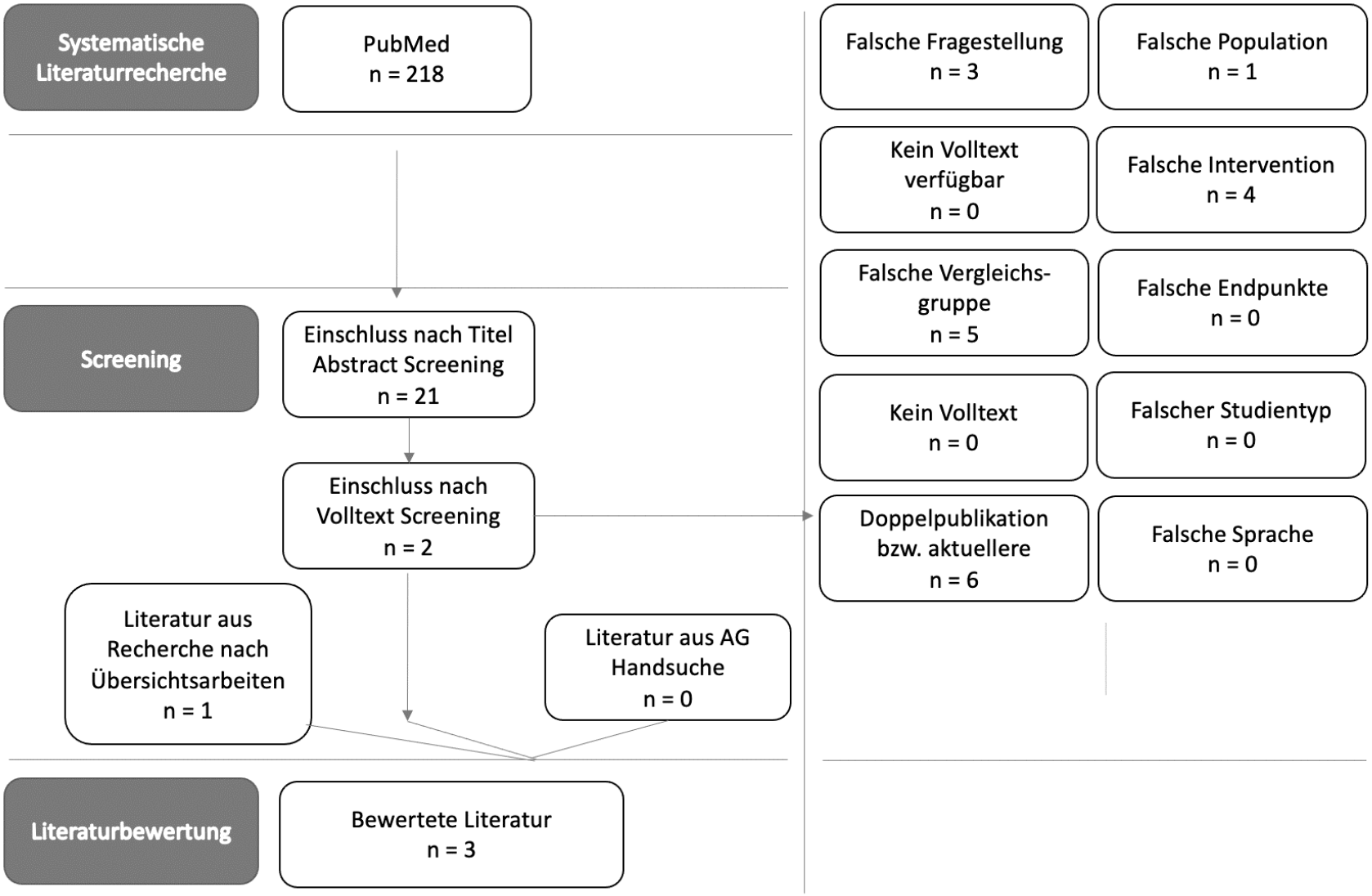

Systematische Literaturrecherche
PubMed n = 331
Cochrane n = 477
Kombiniert ohne Duplikate n = 592
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening n = 38
Einschluss nach Volltext Screening n = 0
Literatur aus AG Handsuche n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur n = 0
Falsche Fragestellung n = 1
Falsche Population n = 0
Kein Volltext verfügbar n = 0
Falsche Intervention n = 2
Falsche Vergleichs-gruppe n = 1
Falsche Endpunkte n = 2
Kein Volltext n = 0
Falscher Studientyp n = 6
Doppelpublikation bzw. aktuellere n = 26
Falsche Sprache n = 0

PICO 3.2

PICO 3.2 Recherche Pubmed ohne Beschränkung des Publikationstyps (18.07.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	Liver Cirrhosis, Biliary[Mesh] OR Liver Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary liver cirrhosis[tiab] OR Liver Cirrhoses, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary 1[tiab] OR Liver Cirrhosis, Obstructive[tiab] OR Obstructive Liver Cirrhosis[tiab] OR Primary Biliary Cholangitis[tiab] OR Biliary Cholangitides, Primary[tiab] OR Biliary Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitides, Primary Biliary[tiab] OR Cholangitis, Primary Biliary[tiab] OR Primary Biliary Cholangitides[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive[tiab] OR Primary Biliary Cirrhosis[tiab] OR PBC[tiab]	19.289
Intervention		
#2	"Ursodeoxycholic Acid"[Mesh] OR Ursodeoxycholic Acid[tiab] OR Acid, Ursodeoxycholic[tiab] OR Ursacholic Acid[tiab] OR Acid, Ursacholic[tiab] OR Ursodiol[tiab] OR Deoxyursocholic Acid[tiab] OR Acid, Deoxyursocholic[tiab] OR Ursolvan[tiab] OR Delursan[tiab] OR Destolit[tiab] OR Sodium Ursodeoxycholate[tiab] OR Ursodeoxycholate, Sodium[tiab] OR Urdox[tiab] OR Urso[tiab] OR Urso Heumann[tiab] OR Ursobilane[tiab] OR Ursochol[tiab] OR Ursofalk[tiab] OR Ursogal[tiab] OR Ursolite[tiab] OR Cholit-Ursan[tiab] OR Cholofalk[tiab] OR UDCA[tiab]	1.776.899
#3	"Bezafibrate"[Mesh] OR Bezafibrate[tiab] OR Solibay[tiab] OR Eulitop[tiab] OR durabezur[tiab] OR Azufibrat[tiab] OR Befibrat[tiab] OR Beza-Lande[tiab] OR Beza Lande[tiab] OR Beza-Puren[tiab] OR Beza Puren[tiab] OR Bezabeta[tiab] OR Bezacur[tiab] OR Bezafibrat PB[tiab] OR Bezafisal[tiab] OR Bezalip[tiab] OR Bezamerck[tiab] OR BM-15.075[tiab] OR BM 15.075[tiab] OR BM15.075[tiab] OR Cedur[tiab] OR Lipox[tiab] OR Reducterol[tiab] OR Regadrin B[tiab] OR Sklerofibrat[tiab] OR Béfizal[tiab] OR Difaterol[tiab]	1.941
#4	"obeticholic acid" [Supplementary Concept] OR obeticholic acid[tiab] OR 6ECDCA[tiab] OR 6-ECDCA[tiab] OR 6alpha-ethyl-chenodeoxycholic acid[tiab] OR 6-ethyl-3,7-dihydroxycholan-24-oic acid[tiab] OR 6-ethyl chenodeoxycholic acid[tiab] OR 6-ethylchenodeoxycholic acid[tiab] OR DSP-1747[tiab] OR DSP1747[tiab] OR Ocaliva[tiab] OR INT 747[tiab] OR INT747[tiab] OR INT-747[tiab]	665
#5	#3 OR #4	2.576
#6	#2 AND #5	1.242
#7	#1 AND #6	294
Filter		
#8	Abstract available, Deutsch und Englisch	237
#9	Publikationszeitraum 2012 - 2022	218

PICO 3.2


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 218
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening
n = 21
Einschluss nach Volltext Screening
n = 2
Literatur aus Recherche nach Übersichtsarbeiten
n = 1
Literatur aus AG Handsuche
n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur
n = 3
Falsche Fragestellung
n = 3
Falsche Population
n = 1
Kein Volltext verfügbar
n = 0
Falsche Intervention
n = 4
Falsche Vergleichs-gruppe
n = 5
Falsche Endpunkte
n = 0
Kein Volltext
n = 0
Falscher Studientyp
n = 0
Doppelpublikation bzw. aktuellere
n = 6
Falsche Sprache
n = 0

PICO 3.2 Recherche Pubmed nach RCTs (14.12.2022)

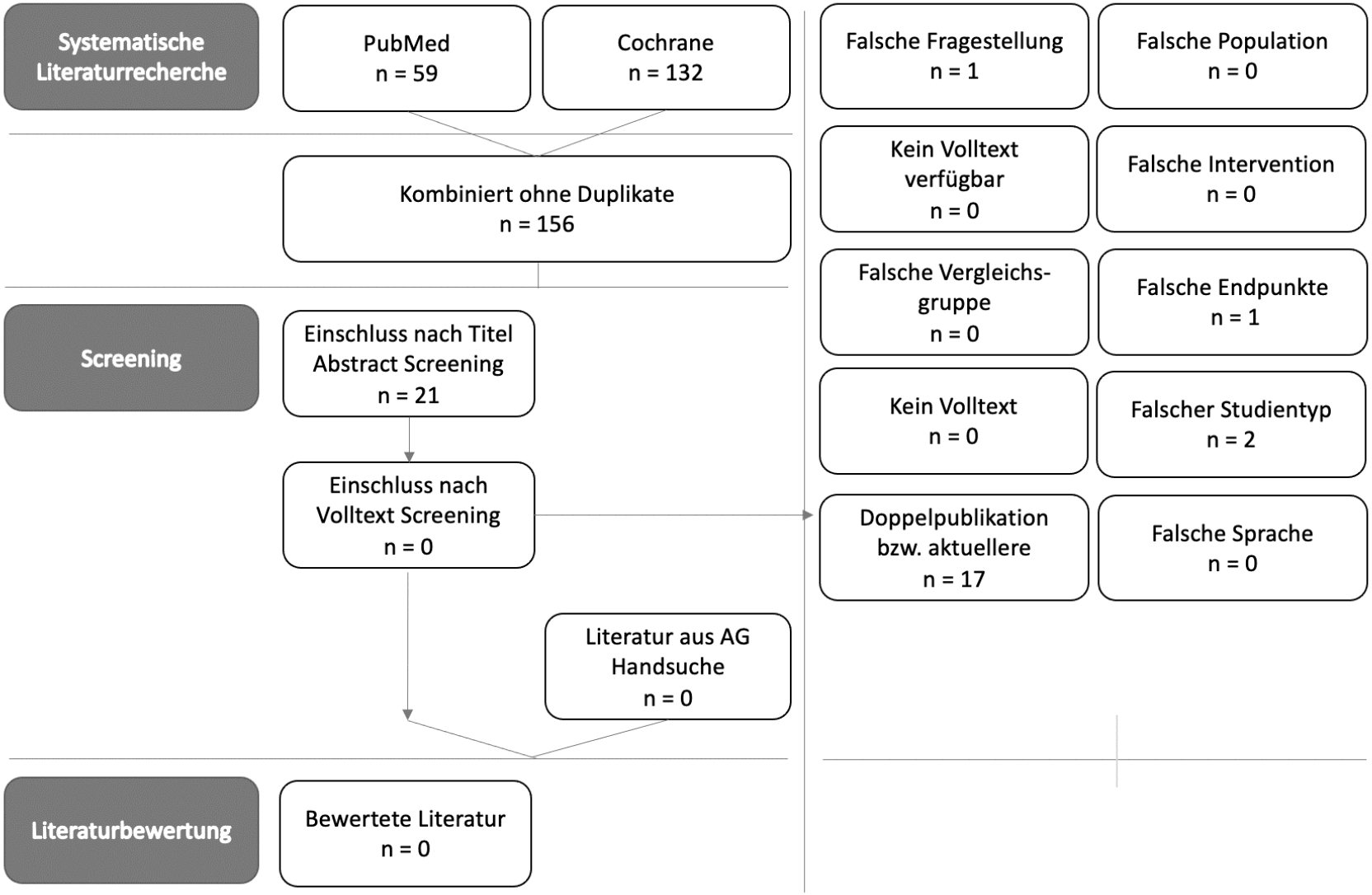
Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	Liver Cirrhosis, Biliary[Mesh] OR Liver Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary liver cirrhosis[tiab] OR Liver Cirrhoses, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary 1[tiab] OR Liver Cirrhosis, Obstructive[tiab] OR Obstructive Liver Cirrhosis[tiab] OR Primary Biliary Cholangitis[tiab] OR Biliary Cholangitides, Primary[tiab] OR Biliary Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitides, Primary Biliary[tiab] OR Cholangitis, Primary Biliary[tiab] OR Primary Biliary Cholangitides[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive[tiab] OR Primary Biliary Cirrhosis[tiab] OR PBC[tiab]	19.689
Intervention		
#2	"Ursodeoxycholic Acid"[Mesh] OR Ursodeoxycholic Acid[tiab] OR Acid, Ursodeoxycholic[tiab] OR Ursacholic Acid[tiab] OR Acid, Ursacholic[tiab] OR Ursodiol[tiab] OR Deoxyursocholic Acid[tiab] OR Acid, Deoxyursocholic[tiab] OR Ursolvan[tiab] OR Delursan[tiab] OR Destolit[tiab] OR Sodium Ursodeoxycholate[tiab] OR Ursodeoxycholate, Sodium[tiab] OR Urdox[tiab] OR Urso[tiab] OR Urso Heumann[tiab] OR Ursobilane[tiab] OR Ursochol[tiab] OR Ursofalk[tiab] OR Ursogal[tiab] OR Ursolite[tiab] OR Cholit-Ursan[tiab] OR Cholofalk[tiab] OR UDCA[tiab]	1.812.288
#3	"Bezafibrate"[Mesh] OR Bezafibrate[tiab] OR Solibay[tiab] OR Eulitop[tiab] OR durabezur[tiab] OR Azufibrat[tiab] OR Befibrat[tiab] OR Beza-Lande[tiab] OR Beza Lande[tiab] OR Beza-Puren[tiab] OR Beza Puren[tiab] OR Bezabeta[tiab] OR Bezacur[tiab] OR Bezafibrat PB[tiab] OR Bezafisal[tiab] OR Bezalip[tiab] OR Bezamerck[tiab] OR BM-15.075[tiab] OR BM 15.075[tiab] OR BM15.075[tiab] OR Cedur[tiab] OR Lipox[tiab] OR Reducterol[tiab] OR Regadrin B[tiab] OR Sklerofibrat[tiab] OR Béfizal[tiab] OR Difaterol[tiab]	1.965
#4	"obeticholic acid" [Supplementary Concept] OR obeticholic acid[tiab] OR 6ECDCA[tiab] OR 6-ECDCA[tiab] OR 6alpha-ethyl-chenodeoxycholic acid[tiab] OR 6-ethyl-3,7-dihydroxycholan-24-oic acid[tiab] OR 6-ethyl chenodeoxycholic acid[tiab] OR 6-ethylchenodeoxycholic acid[tiab] OR DSP-1747[tiab] OR DSP1747[tiab] OR Ocaliva[tiab] OR INT 747[tiab] OR INT747[tiab] OR INT-747[tiab]	708
#5	#3 OR #4	2.639
#6	#2 AND #5	1.296
#7	#1 AND #6	318
Filter		
#8	"Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR “Double-Blind Method”[Mesh] OR ((randomised[tiab] OR randomized[tiab]) AND (trial[tiab] OR trials[tiab])) OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR doubled[tiab] OR triple[tiab] OR tripled[tiab] OR treble[tiab] OR treble[tiab]) AND (blind*[tiab] OR mask*[tiab])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab])	1.675.765

#9	#7 AND #8	62
#10	Abstract available, Deutsch und Englisch	59
#11	Publikationszeitraum 1970 - date of search	59

PICO 3.2 Recherche Cochrane nach RCTs (16.12.2022)

Search Name:	**AIH 3.2**	
ID	**Search**	**Hits**
#1	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	337
#2	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	337
#3	(Liver Cirrhosis, Biliary OR Liver Cirrhosis, Biliary OR Biliary liver cirrhosis OR Liver Cirrhoses, Biliary OR Biliary Cirrhosis OR Cirrhosis, Biliary OR Biliary Cirrhosis, Primary 1 OR Liver Cirrhosis, Obstructive OR Obstructive Liver Cirrhosis OR Primary Biliary Cholangitis OR Biliary Cholangitides, Primary OR Biliary Cholangitis, Primary OR Cholangitides, Primary Biliary OR Cholangitis, Primary Biliary OR Primary Biliary Cholangitides OR Biliary Cirrhosis, Primary OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive OR Primary Biliary Cirrhosis OR PBC):ti,ab,kw	1681
#4	#1 OR #2 OR #3	1681
#5	MeSH descriptor: [Ursodeoxycholic Acid] explode all trees	585
#6	("Ursodeoxycholic Acid" OR Ursodeoxycholic Acid OR Acid, Ursodeoxycholic OR Ursacholic Acid OR Acid, Ursacholic OR Ursodiol OR Deoxyursocholic Acid OR Acid, Deoxyursocholic OR Ursolvan OR Delursan OR Destolit OR Sodium Ursodeoxycholate OR Ursodeoxycholate, Sodium OR Urdox OR Urso OR Urso Heumann OR Ursobilane OR Ursochol OR Ursofalk OR Ursogal OR Ursolite OR Cholit-Ursan OR Cholofalk OR UDCA):ti,ab,kw	1628
#7	#5 OR #6	1628
#8	MeSH descriptor: [Bezafibrate] explode all trees	235
#9	("Bezafibrate" OR Bezafibrate OR Solibay OR Eulitop OR durabezur OR Azufibrat OR Befibrat OR Beza-Lande OR Beza Lande OR Beza-Puren OR Beza Puren OR Bezabeta OR Bezacur OR Bezafibrat PB OR Bezafisal OR Bezalip OR Bezamerck OR BM-15.075 OR BM 15.075 OR BM15.075 OR Cedur OR Lipox OR Reducterol OR Regadrin B OR Sklerofibrat OR Béfizal OR Difaterol):ti,ab,kw	482
#10	("obeticholic acid" OR obeticholic acid OR 6ECDCA OR INT 747 OR INT747):ti,ab,kw	300
#11	#8 OR #9 OR #10	776
#12	#4 AND #7 AND #11	155
#13	#12 with Publication Year from 1970 to present, in Trials	153
#14	#13 NOT (ct.gov OR ICTRP)	132

PICO 3.2 RCT

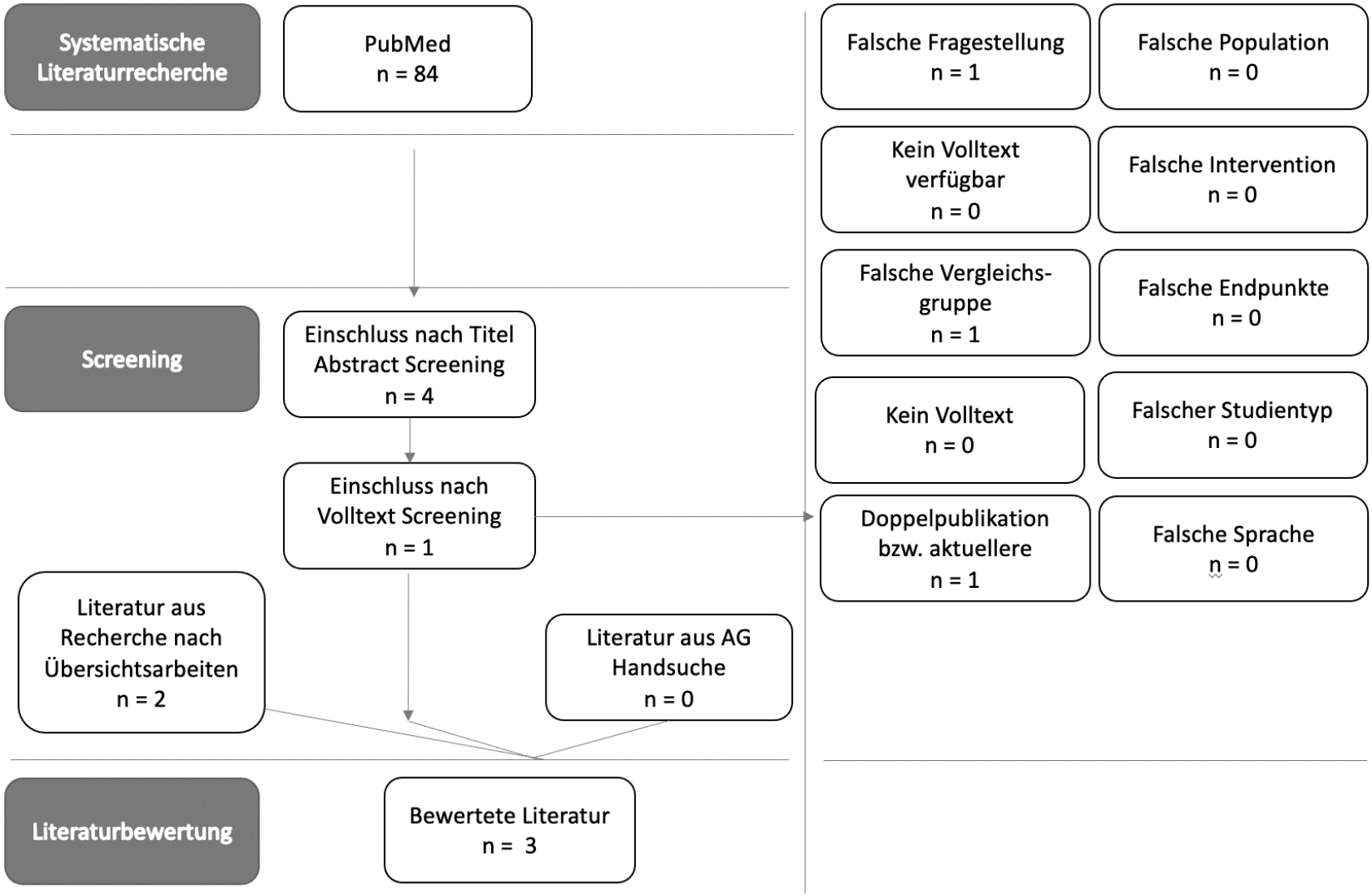

Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 59
Cochrane
n = 132
Kombiniert ohne Duplikate
n = 156
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening
n = 21
Einschluss nach Volltext Screening
n = 0
Literatur aus AG Handsuche
n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur
n = 0
Falsche Fragestellung
n = 1
Falsche Population
n = 0
Kein Volltext verfügbar
n = 0
Falsche Intervention
n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe
n = 0
Falsche Endpunkte
n = 1
Kein Volltext
n = 0
Falscher Studientyp
n = 2
Doppelpublikation bzw. aktuellere
n = 17
Falsche Sprache
n = 0

PICO 3.3

PICO 3.3 Recherche Pubmed ohne Beschränkung des Publikationstyps (18.07.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	Liver Cirrhosis, Biliary[Mesh] OR Liver Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary liver cirrhosis[tiab] OR Liver Cirrhoses, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary 1[tiab] OR Liver Cirrhosis, Obstructive[tiab] OR Obstructive Liver Cirrhosis[tiab] OR Primary Biliary Cholangitis[tiab] OR Biliary Cholangitides, Primary[tiab] OR Biliary Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitides, Primary Biliary[tiab] OR Cholangitis, Primary Biliary[tiab] OR Primary Biliary Cholangitides[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive[tiab] OR Primary Biliary Cirrhosis[tiab] OR PBC[tiab]	19.289
Intervention		
#2	"Bezafibrate"[Mesh] OR Bezafibrate[tiab] OR Solibay[tiab] OR Eulitop[tiab] OR durabezur[tiab] OR Azufibrat[tiab] OR Befibrat[tiab] OR Beza-Lande[tiab] OR Beza Lande[tiab] OR Beza-Puren[tiab] OR Beza Puren[tiab] OR Bezabeta[tiab] OR Bezacur[tiab] OR Bezafibrat PB[tiab] OR Bezafisal[tiab] OR Bezalip[tiab] OR Bezamerck[tiab] OR BM-15.075[tiab] OR BM 15.075[tiab] OR BM15.075[tiab] OR Cedur[tiab] OR Lipox[tiab] OR Reducterol[tiab] OR Regadrin B[tiab] OR Sklerofibrat[tiab] OR Béfizal[tiab] OR Difaterol[tiab]	1.941
#3	"Cholestyramine Resin"[Mesh] OR Cholestyramine Resin*[tiab] OR Resin, Cholestyramine[tiab] OR Resins, Cholestyramine[tiab] OR Colestyramin*[tiab] OR Cholestyramine*[tiab] OR MK-135[tiab] OR MK 135[tiab] OR MK135[tiab] OR Questran*[tiab] OR Cuemid*[tiab] OR Quantalan*[tiab]	3.641
#4	#2 OR #3	5.538
#5	#1 AND #4	244
Filter		
#6	Abstract available, Deutsch und Englisch	161
#7	Publikationszeitraum 2012 - 2022	84

PICO 3.3


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 84
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening
n = 4
Einschluss nach Volltext Screening
n = 1
Literatur aus Recherche nach Übersichtsarbeiten
n = 2
Literatur aus AG Handsuche
n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur
n = 3
Falsche Fragestellung
n = 1
Falsche Population
n = 0
Kein Volltext verfügbar
n = 0
Falsche Intervention
n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe
n = 1
Falsche Endpunkte
n = 0
Kein Volltext
n = 0
Falscher Studientyp
n = 0
Doppelpublikation bzw. aktuellere
n = 1
Falsche Sprache
n = 0

PICO 3.3 Recherche Pubmed nach RCTs (14.12.2022)

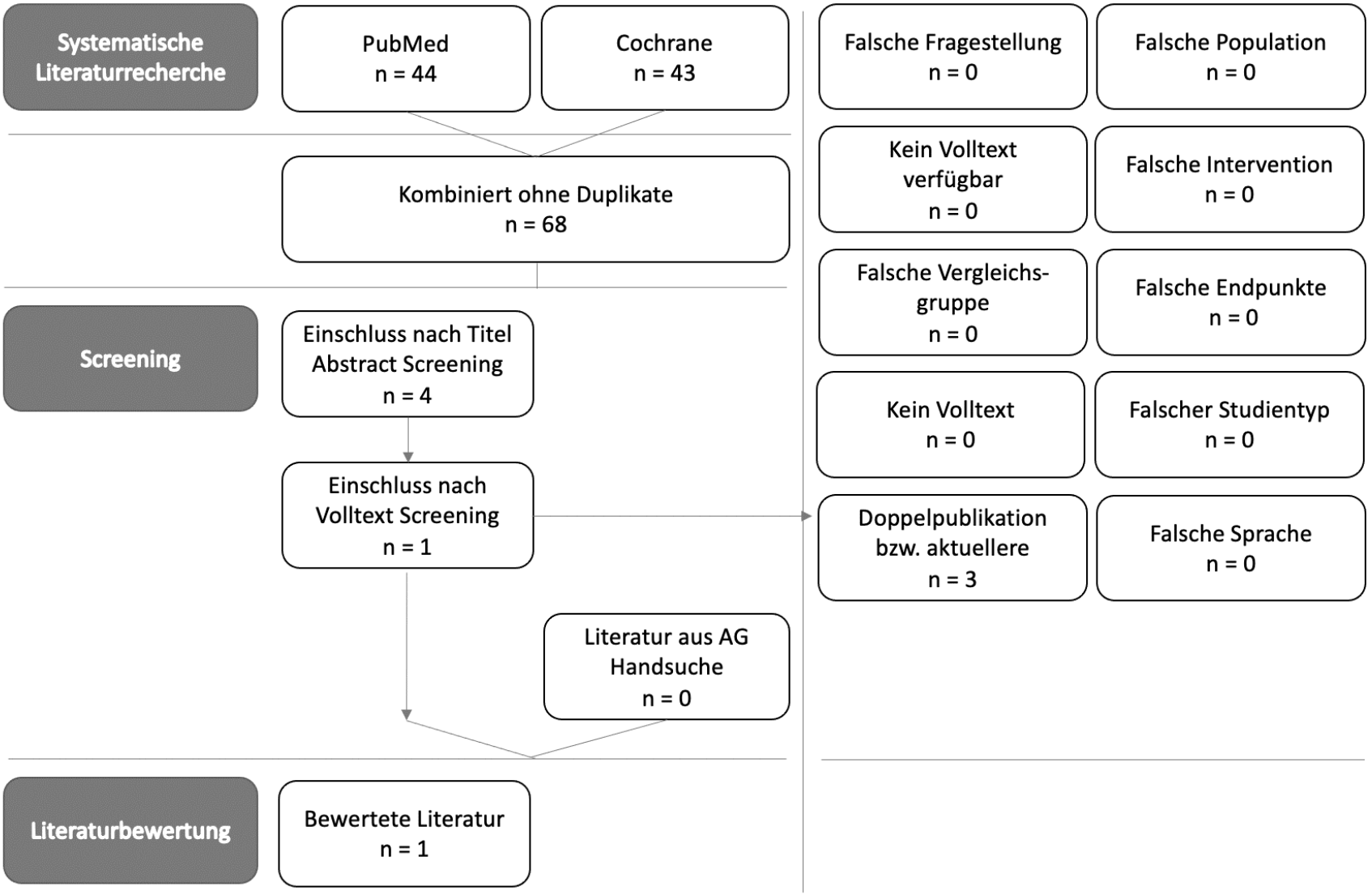
Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	Liver Cirrhosis, Biliary[Mesh] OR Liver Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary liver cirrhosis[tiab] OR Liver Cirrhoses, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary 1[tiab] OR Liver Cirrhosis, Obstructive[tiab] OR Obstructive Liver Cirrhosis[tiab] OR Primary Biliary Cholangitis[tiab] OR Biliary Cholangitides, Primary[tiab] OR Biliary Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitides, Primary Biliary[tiab] OR Cholangitis, Primary Biliary[tiab] OR Primary Biliary Cholangitides[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive[tiab] OR Primary Biliary Cirrhosis[tiab] OR PBC[tiab]	19.689
Intervention		
#2	"Bezafibrate"[Mesh] OR Bezafibrate[tiab] OR Solibay[tiab] OR Eulitop[tiab] OR durabezur[tiab] OR Azufibrat[tiab] OR Befibrat[tiab] OR Beza-Lande[tiab] OR Beza Lande[tiab] OR Beza-Puren[tiab] OR Beza Puren[tiab] OR Bezabeta[tiab] OR Bezacur[tiab] OR Bezafibrat PB[tiab] OR Bezafisal[tiab] OR Bezalip[tiab] OR Bezamerck[tiab] OR BM-15.075[tiab] OR BM 15.075[tiab] OR BM15.075[tiab] OR Cedur[tiab] OR Lipox[tiab] OR Reducterol[tiab] OR Regadrin B[tiab] OR Sklerofibrat[tiab] OR Béfizal[tiab] OR Difaterol[tiab]	1.965
#3	"Cholestyramine Resin"[Mesh] OR Cholestyramine Resin*[tiab] OR Resin, Cholestyramine[tiab] OR Resins, Cholestyramine[tiab] OR Colestyramin*[tiab] OR Cholestyramine*[tiab] OR MK-135[tiab] OR MK 135[tiab] OR MK135[tiab] OR Questran*[tiab] OR Cuemid*[tiab] OR Quantalan*[tiab]	3.658
#4	#2 OR #3	5.578
#5	#1 AND #4	254
Filter		
#6	"Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR “Double-Blind Method”[Mesh] OR ((randomised[tiab] OR randomized[tiab]) AND (trial[tiab] OR trials[tiab])) OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR doubled[tiab] OR triple[tiab] OR tripled[tiab] OR treble[tiab] OR treble[tiab]) AND (blind*[tiab] OR mask*[tiab])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab])	1.675.765
#7	#5 AND #6	47
#8	Abstract available, Deutsch und Englisch	44
#9	Publikationszeitraum 1970 - date of search	44

PICO 3.3 Recherche Cochrane nach RCTs (16.12.2022)

Search Name:	AIH 3.3	
ID	**Search**	**Hits**
#1	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	337
#2	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	337

#3	(Liver Cirrhosis, Biliary OR Liver Cirrhosis, Biliary OR Biliary liver cirrhosis OR Liver Cirrhoses, Biliary OR Biliary Cirrhosis OR Cirrhosis, Biliary OR Biliary Cirrhosis, Primary 1 OR Liver Cirrhosis, Obstructive OR Obstructive Liver Cirrhosis OR Primary Biliary Cholangitis OR Biliary Cholangitides, Primary OR Biliary Cholangitis, Primary OR Cholangitides, Primary Biliary OR Cholangitis, Primary Biliary OR Primary Biliary Cholangitides OR Biliary Cirrhosis, Primary OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive OR Primary Biliary Cirrhosis OR PBC):ti,ab,kw	1681
#4	#1 OR #2 OR #3	1681
#5	MeSH descriptor: [Bezafibrate] explode all trees	235
#6	("Bezafibrate" OR Bezafibrate OR Solibay OR Eulitop OR durabezur OR Azufibrat OR Befibrat OR Beza-Lande OR Beza Lande OR Beza-Puren OR Beza Puren OR Bezabeta OR Bezacur OR Bezafibrat PB OR Bezafisal OR Bezalip OR Bezamerck OR BM-15.075 OR BM 15.075 OR BM15.075 OR Cedur OR Lipox OR Reducterol OR Regadrin B OR Sklerofibrat OR Béfizal OR Difaterol):ti,ab,kw	482
#7	MeSH descriptor: [Cholestyramine Resin] explode all trees	279
#8	("Cholestyramine Resin" OR Cholestyramine Resin* OR Resin, Cholestyramine OR Resins, Cholestyramine OR Colestyramin* OR Cholestyramine* OR MK-135 OR MK 135 OR MK135 OR Questran* OR Cuemid* OR Quantalan*):ti,ab,kw	532
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	994
#10	#4 AND #9	61
#11	#10 with Publication Year from 1970 to present, in Trials	60
#12	#11 NOT (ct.gov OR ICTRP)	43

PICO 3.3 RCT


Systematische Literaturrecherche
PubMed n = 44
Cochrane n = 43
Kombiniert ohne Duplikate n = 68
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening n = 4
Einschluss nach Volltext Screening n = 1
Literatur aus AG Handsuche n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur n = 1
Falsche Fragestellung n = 0
Falsche Population n = 0
Kein Volltext verfügbar n = 0
Falsche Intervention n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe n = 0
Falsche Endpunkte n = 0
Kein Volltext n = 0
Falscher Studientyp n = 0
Doppelpublikation bzw. aktuellere n = 3
Falsche Sprache n = 0

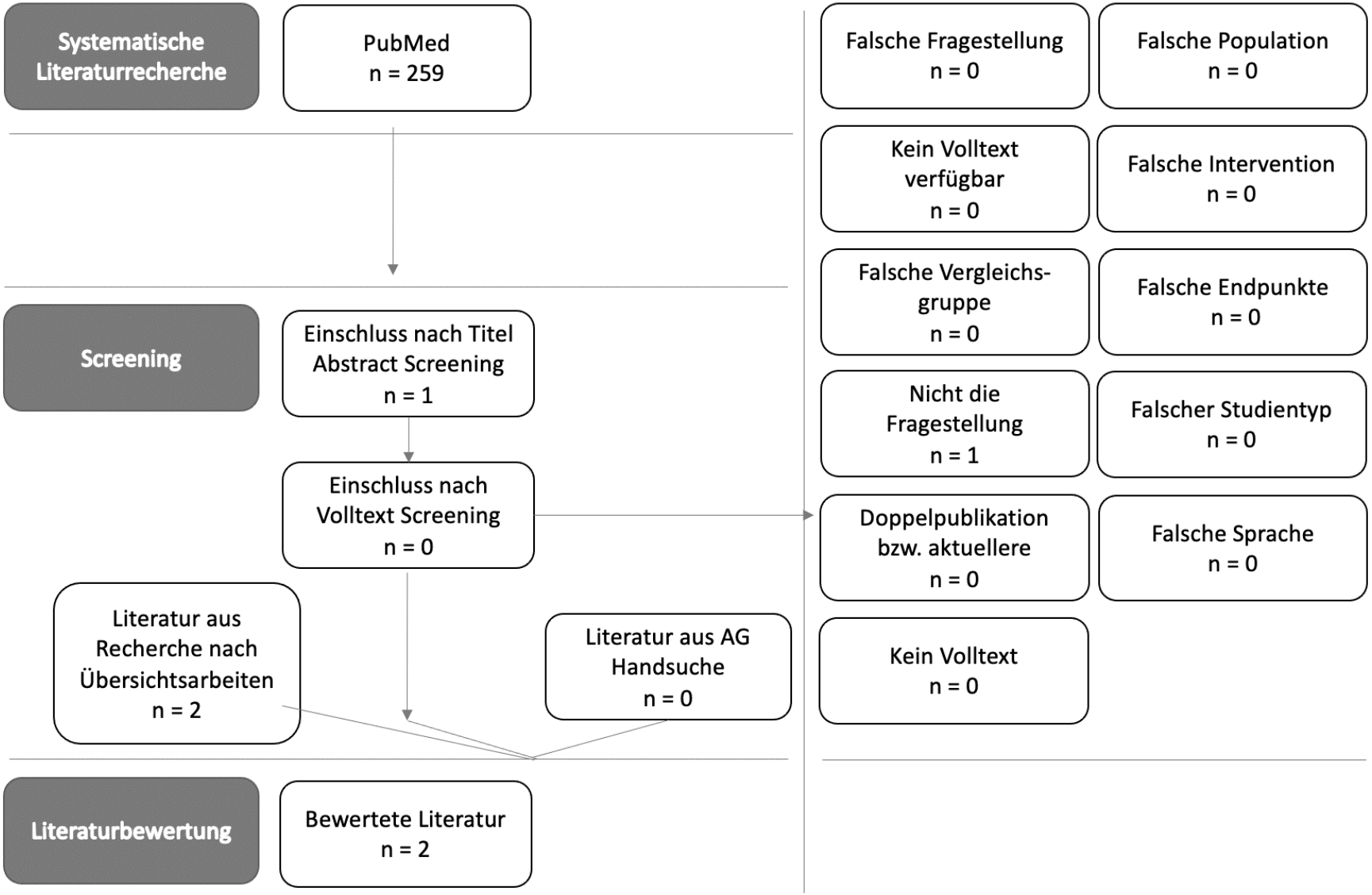
PICO 4.1

PICO 4.1 Recherche Pubmed ohne Beschränkung des Publikationstyps (18.07.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	"Cholangitis, Sclerosing"[Mesh] OR Cholangitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangiitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangiitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangiitides[tiab] OR Sclerosing Cholangiitis[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangitides, Primary Sclerosing[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitides, Primary[tiab] OR Sclerosing Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Primary Sclerosing[tiab] OR PSC[tiab]	24.557
Intervention		
#2	"Endoscopy"[Mesh] OR endoscop*[tiab] OR "Stents"[Mesh] OR stent*[tiab] OR balloon dilatation[tiab] OR balloon[tiab] OR dilatation[tiab] OR dilation[tiab]	740.409
#3	#1 AND #2	2.463
Outcome		
#4	"Survival"[Mesh] OR surviv*[tiab] OR "Disease Progression"[Mesh] OR Disease Progressions[tiab] OR Progression, Disease[tiab] OR Progressions, Disease[tiab] OR Disease Exacerbation[tiab] OR progress*[tiab] OR "Fibrosis"[Mesh] OR Fibrosis[tiab] OR Fibroses[tiab] OR Cirrhosis[tiab] OR Normalization liver enzyme[tiab] OR liver enzyme normalization[tiab] OR "Alkaline Phosphatase"[Mesh] OR Alkaline Phosphatase[tiab] OR "Bilirubin"[Mesh] OR Bilirubin IX alpha[tiab] OR Hematoidin[tiab] OR Bilirubin, Disodium Salt[tiab] OR Disodium Salt Bilirubin[tiab] OR Bilirubin, Monosodium Salt[tiab] OR Monosodium Salt Bilirubin[tiab] OR delta-Bilirubin[tiab] OR delta Bilirubin[tiab] OR Bilirubin, Calcium Salt[tiab] OR Calcium Salt Bilirubin[tiab] OR Salt Bilirubin, Calcium[tiab] OR Calcium Bilirubinate[tiab] OR Bilirubinate, Calcium[tiab] OR "gamma-Glutamyltransferase"[Mesh] OR gamma Glutamyltransferase[tiab] OR GGT[tiab] OR gammaglutamyltransferase[tiab] OR Glutamyl Transpeptidase[tiab] OR Transpeptidase, Glutamyl[tiab] OR gamma-Glutamyl Transpeptidase[tiab] OR Transpeptidase, gamma-Glutamyl[tiab] OR gamma Glutamyl Transpeptidase[tiab]	2.974.935
#5	#3 AND #4	932
Filter		

#6	Address[pt] OR "Autobiography"[pt] OR "Bibliography"[pt] OR "Biography"[pt] OR "Clinical Trial Protocol"[pt] OR "Clinical Trial, Phase I"[pt] OR "Clinical Trial, Veterinary"[pt] OR "Comment"[pt] OR "Congress"[pt] OR "Consensus Development Conference"[pt] OR "Consensus Development Conference, NIH"[pt] OR "Corrected and Republished Article"[pt] OR "Dataset"[pt] OR "Dictionary"[pt] OR "Directory"[pt] OR "Duplicate Publication"[pt] OR "Editorial"[pt] OR "Electronic Supplementary Materials"[pt] OR "English Abstract"[pt] OR "Festschrift"[pt] OR "Government Publication"[pt] OR "Guideline"[pt] OR "Historical Article"[pt] OR "Interactive Tutorial"[pt] OR "Interview"[pt] OR "Introductory Journal Article"[pt] OR "Lecture"[pt] OR "Legal Case"[pt] OR "Legislation"[pt] OR "Letter"[pt] OR "News"[pt] OR "Newspaper Article"[pt] OR "Observational Study, Veterinary"[pt] OR "Overall"[pt] OR "Patient Education Handout"[pt] OR "Periodical Index"[pt] OR "Personal Narrative"[pt] OR "Portrait"[pt] OR "Practice Guideline"[pt] OR "Preprint"[pt] OR "Published Erratum"[pt] OR "Research Support, American Recovery and Reinvestment Act"[pt] OR "Research Support, N.I.H., Extramural"[pt] OR "Research Support, N.I.H., Intramural"[pt] OR "Research Support, Non-U.S. Gov't"[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S."[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't, P.H.S."[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't"[pt] OR "Retracted Publication"[pt] OR "Retraction of Publication"[pt] OR "Scientific Integrity Review"[pt] OR "Technical Report"[pt] OR "Twin Study"[pt] OR "Validation Study"[pt] OR "Video-Audio Media"[pt] OR "Webcast"[pt]	14.146.624
#7	#5 NOT #6	691
#8	(systematic*[tiab] AND (bibliographic*[TIAB] OR literature[tiab] OR review[tiab] OR reviewed[tiab] OR reviews[tiab])) OR (comprehensive*[TIAB] AND (bibliographic*[TIAB] OR literature[tiab])) OR “cochrane database syst rev”[Journal] OR "Evidence report/technology assessment (Summary)"[journal] OR "Evidence report/technology assessment"[journal] OR "integrative literature review"[tiab] OR "integrative research review"[tiab] OR "integrative review"[tiab] OR “research synthesis”[tiab] OR “research integration”[tiab] OR cinahl[tiab] OR embase[tiab] OR medline[tiab] OR psyclit[tiab] OR (psycinfo[tiab] NOT “psycinfo database”[tiab]) OR pubmed[tiab] OR scopus[tiab] OR “web of science”[tiab] OR “data synthesis”[tiab] OR meta-analys*[tiab] OR meta-analyz*[tiab] OR meta-analyt*[tiab] OR metaanalys*[tiab] OR metaanalyz*[tiab] OR metaanalyt*[tiab] OR “meta-analysis as topic”[MeSH:noexp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR ((review[tiab] AND (rationale[tiab] OR evidence[tiab])) AND review[pt])	761.061
#9	#7 NOT #8	706
#10	Abstract available, Deutsch und Englisch	661
#11	Publikationszeitraum 2012 - 2022	259

PICO 4.1


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 259
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening
n = 1
Einschluss nach Volltext Screening
n = 0
Literatur aus Recherche nach Übersichtsarbeiten
n = 2
Literatur aus AG Handsuche
n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur
n = 2
Falsche Fragestellung
n = 0
Falsche Population
n = 0
Kein Volltext verfügbar
n = 0
Falsche Intervention
n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe
n = 0
Falsche Endpunkte
n = 0
Nicht die Fragestellung
n = 1
Falscher Studientyp
n = 0
Doppelpublikation bzw. aktuellere
n = 0
Falsche Sprache
n = 0
Kein Volltext
n = 0

PICO 4.1 Recherche Pubmed nach RCTs (14.12.2022)

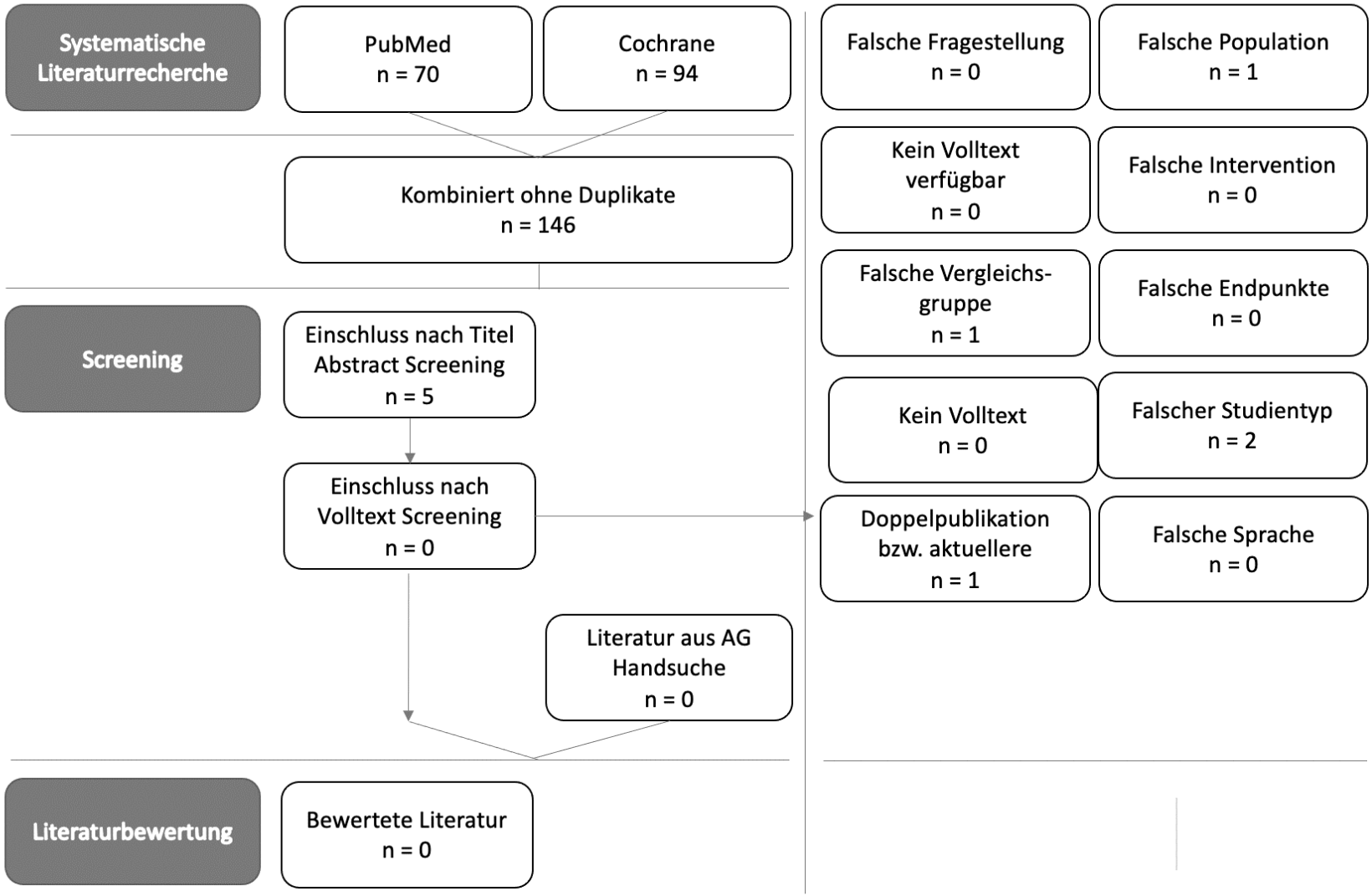
Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	"Cholangitis, Sclerosing"[Mesh] OR Cholangitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangiitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangiitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangiitides[tiab] OR Sclerosing Cholangiitis[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangitides, Primary Sclerosing[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitides, Primary[tiab] OR Sclerosing Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Primary Sclerosing[tiab] OR PSC[tiab]	25.086
Intervention		
#2	"Endoscopy"[Mesh] OR endoscop*[tiab] OR "Stents"[Mesh] OR stent*[tiab] OR balloon dilatation[tiab] OR balloon[tiab] OR dilatation[tiab] OR dilation[tiab]	754.592
#3	#1 AND #2	2.501
Outcome		
#4	"Survival"[Mesh] OR surviv*[tiab] OR "Disease Progression"[Mesh] OR Disease Progressions[tiab] OR Progression, Disease[tiab] OR Progressions, Disease[tiab] OR Disease Exacerbation[tiab] OR progress*[tiab] OR "Fibrosis"[Mesh] OR Fibrosis[tiab] OR Fibroses[tiab] OR Cirrhosis[tiab] OR Normalization liver enzyme[tiab] OR liver enzyme normalization[tiab] OR "Alkaline Phosphatase"[Mesh] OR Alkaline Phosphatase[tiab] OR "Bilirubin"[Mesh] OR Bilirubin IX alpha[tiab] OR Hematoidin[tiab] OR Bilirubin, Disodium Salt[tiab] OR Disodium Salt Bilirubin[tiab] OR Bilirubin, Monosodium Salt[tiab] OR Monosodium Salt Bilirubin[tiab] OR delta-Bilirubin[tiab] OR delta Bilirubin[tiab] OR Bilirubin, Calcium Salt[tiab] OR Calcium Salt Bilirubin[tiab] OR Salt Bilirubin, Calcium[tiab] OR Calcium Bilirubinate[tiab] OR Bilirubinate, Calcium[tiab] OR "gamma-Glutamyltransferase"[Mesh] OR gamma Glutamyltransferase[tiab] OR GGT[tiab] OR gammaglutamyltransferase[tiab] OR Glutamyl Transpeptidase[tiab] OR Transpeptidase, Glutamyl[tiab] OR gamma-Glutamyl Transpeptidase[tiab] OR Transpeptidase, gamma-Glutamyl[tiab] OR gamma Glutamyl Transpeptidase[tiab]	2.974.935
#5	#3 AND #4	950
Filter		
#6	"Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR “Double-Blind Method”[Mesh] OR ((randomised[tiab] OR randomized[tiab]) AND (trial[tiab] OR trials[tiab])) OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR doubled[tiab] OR triple[tiab] OR tripled[tiab] OR treble[tiab] OR treble[tiab]) AND (blind*[tiab] OR mask*[tiab])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab])	1.675.765
#7	#5 AND #6	73

#8	Abstract available, Deutsch und Englisch	70
#9	Publikationszeitraum 1970 - date of search	70

PICO 4.1 Recherche Cochrane nach RCTs (16.12.2022)

Search Name:	**AIH 4.1**	
ID	**Search**	**Hits**
#1	MeSH descriptor: [Cholangitis, Sclerosing] explode all trees	126
#2	(Cholangitis, Sclerosing OR Cholangitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangitides OR Sclerosing Cholangitis OR Cholangiitis, Sclerosing OR Cholangiitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangiitides OR Sclerosing Cholangiitis OR Primary Sclerosing Cholangitis OR Cholangitides, Primary Sclerosing OR Primary Sclerosing Cholangitides OR Sclerosing Cholangitides, Primary OR Sclerosing Cholangitis, Primary OR Cholangitis, Primary Sclerosing OR PSC):ti,ab,kw	747
#3	#1 OR #2	747
#4	MeSH descriptor: [Endoscopy] explode all trees	22170
#5	MeSH descriptor: [Stents] explode all trees	5564
#6	(endoscop* OR stent* OR balloon dilatation OR balloon OR dilatation OR dilation):ti,ab,kw	65778
#7	#4 OR #5 OR #6	79913
#8	#3 AND #7	94
#9	#8 with Publication Year from 1970 to present, in Trials	94

PICO 4.1 RCT


Systematische Literaturrecherche
PubMed n = 70
Cochrane n = 94
Kombiniert ohne Duplikate n = 146
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening n = 5
Einschluss nach Volltext Screening n = 0
Literatur aus AG Handsuche n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur n = 0
Falsche Fragestellung n = 0
Falsche Population n = 1
Kein Volltext verfügbar n = 0
Falsche Intervention n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe n = 1
Falsche Endpunkte n = 0
Kein Volltext n = 0
Falscher Studientyp n = 2
Doppelpublikation bzw. aktuellere n = 1
Falsche Sprache n = 0

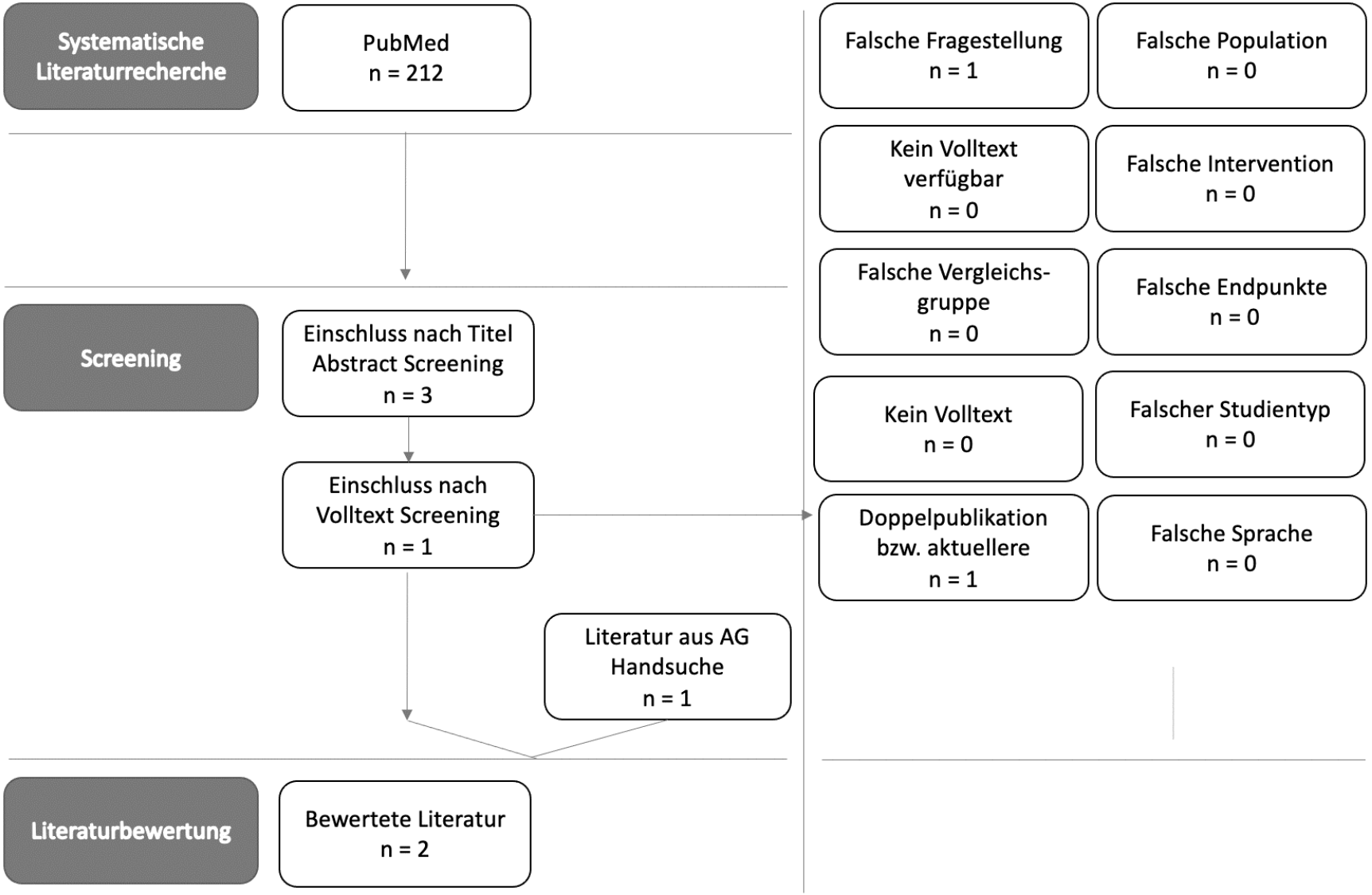
PICO 4.2

PICO 4.2 Recherche Pubmed ohne Beschränkung des Publikationstyps (18.07.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	"Cholangitis, Sclerosing"[Mesh] OR Cholangitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangiitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangiitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangiitides[tiab] OR Sclerosing Cholangiitis[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangitides, Primary Sclerosing[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitides, Primary[tiab] OR Sclerosing Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Primary Sclerosing[tiab] OR PSC[tiab]	24.557
Intervention		
#2	"Ursodeoxycholic Acid"[Mesh] OR Ursodeoxycholic Acid[tiab] OR Acid, Ursodeoxycholic[tiab] OR Ursacholic Acid[tiab] OR Acid, Ursacholic[tiab] OR Ursodiol[tiab] OR Deoxyursocholic Acid[tiab] OR Acid, Deoxyursocholic[tiab] OR Ursolvan[tiab] OR Delursan[tiab] OR Destolit[tiab] OR Sodium Ursodeoxycholate[tiab] OR Ursodeoxycholate, Sodium[tiab] OR Urdox[tiab] OR Urso[tiab] OR Urso Heumann[tiab] OR Ursobilane[tiab] OR Ursochol[tiab] OR Ursofalk[tiab] OR Ursogal[tiab] OR Ursolite[tiab] OR Cholit-Ursan[tiab] OR Cholofalk[tiab] OR UDCA[tiab]	1.776.899
#3	#1 AND #2	1.593
Outcome		
#4	"Survival"[Mesh] OR surviv*[tiab] OR "Disease Progression"[Mesh] OR Disease Progressions[tiab] OR Progression, Disease[tiab] OR Progressions, Disease[tiab] OR Disease Exacerbation[tiab] OR progress*[tiab] OR "Fibrosis"[Mesh] OR Fibrosis[tiab] OR Fibroses[tiab] OR Cirrhosis[tiab] OR Normalization liver enzyme[tiab] OR liver enzyme normalization[tiab] OR "Alkaline Phosphatase"[Mesh] OR Alkaline Phosphatase[tiab] OR "Bilirubin"[Mesh] OR Bilirubin IX alpha[tiab] OR Hematoidin[tiab] OR Bilirubin, Disodium Salt[tiab] OR Disodium Salt Bilirubin[tiab] OR Bilirubin, Monosodium Salt[tiab] OR Monosodium Salt Bilirubin[tiab] OR delta-Bilirubin[tiab] OR delta Bilirubin[tiab] OR Bilirubin, Calcium Salt[tiab] OR Calcium Salt Bilirubin[tiab] OR Salt Bilirubin, Calcium[tiab] OR Calcium Bilirubinate[tiab] OR Bilirubinate, Calcium[tiab] OR "gamma-Glutamyltransferase"[Mesh] OR gamma Glutamyltransferase[tiab] OR GGT[tiab] OR gammaglutamyltransferase[tiab] OR Glutamyl Transpeptidase[tiab] OR Transpeptidase, Glutamyl[tiab] OR gamma-Glutamyl Transpeptidase[tiab] OR Transpeptidase, gamma-Glutamyl[tiab] OR gamma Glutamyl Transpeptidase[tiab]	2.974.935
#5	#3 AND #4	784
Filter		
#6	animals [mh] NOT humans [mh]	5.025.445
#7	#5 NOT #6	730

#8	Address[pt] OR "Autobiography"[pt] OR "Bibliography"[pt] OR "Biography"[pt] OR "Clinical Trial Protocol"[pt] OR "Clinical Trial, Phase I"[pt] OR "Clinical Trial, Veterinary"[pt] OR "Comment"[pt] OR "Congress"[pt] OR "Consensus Development Conference"[pt] OR "Consensus Development Conference, NIH"[pt] OR "Corrected and Republished Article"[pt] OR "Dataset"[pt] OR "Dictionary"[pt] OR "Directory"[pt] OR "Duplicate Publication"[pt] OR "Editorial"[pt] OR "Electronic Supplementary Materials"[pt] OR "English Abstract"[pt] OR "Festschrift"[pt] OR "Government Publication"[pt] OR "Guideline"[pt] OR "Historical Article"[pt] OR "Interactive Tutorial"[pt] OR "Interview"[pt] OR "Introductory Journal Article"[pt] OR "Lecture"[pt] OR "Legal Case"[pt] OR "Legislation"[pt] OR "Letter"[pt] OR "News"[pt] OR "Newspaper Article"[pt] OR "Observational Study, Veterinary"[pt] OR "Overall"[pt] OR "Patient Education Handout"[pt] OR "Periodical Index"[pt] OR "Personal Narrative"[pt] OR "Portrait"[pt] OR "Practice Guideline"[pt] OR "Preprint"[pt] OR "Published Erratum"[pt] OR "Research Support, American Recovery and Reinvestment Act"[pt] OR "Research Support, N.I.H., Extramural"[pt] OR "Research Support, N.I.H., Intramural"[pt] OR "Research Support, Non-U.S. Gov't"[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S."[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't, P.H.S."[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't"[pt] OR "Retracted Publication"[pt] OR "Retraction of Publication"[pt] OR "Scientific Integrity Review"[pt] OR "Technical Report"[pt] OR "Twin Study"[pt] OR "Validation Study"[pt] OR "Video-Audio Media"[pt] OR "Webcast"[pt]	14.146.624
#9	#5 NOT #6	494
#10	(systematic*[tiab] AND (bibliographic*[TIAB] OR literature[tiab] OR review[tiab] OR reviewed[tiab] OR reviews[tiab])) OR (comprehensive*[TIAB] AND (bibliographic*[TIAB] OR literature[tiab])) OR “cochrane database syst rev”[Journal] OR "Evidence report/technology assessment (Summary)"[journal] OR "Evidence report/technology assessment"[journal] OR "integrative literature review"[tiab] OR "integrative research review"[tiab] OR "integrative review"[tiab] OR “research synthesis”[tiab] OR “research integration”[tiab] OR cinahl[tiab] OR embase[tiab] OR medline[tiab] OR psyclit[tiab] OR (psycinfo[tiab] NOT “psycinfo database”[tiab]) OR pubmed[tiab] OR scopus[tiab] OR “web of science”[tiab] OR “data synthesis”[tiab] OR meta-analys*[tiab] OR meta-analyz*[tiab] OR meta-analyt*[tiab] OR metaanalys*[tiab] OR metaanalyz*[tiab] OR metaanalyt*[tiab] OR “meta-analysis as topic”[MeSH:noexp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR ((review[tiab] AND (rationale[tiab] OR evidence[tiab])) AND review[pt])	761.061
#11	#9 NOT #10	457
#12	Abstract available, Deutsch und Englisch	426
#13	Publikationszeitraum 2012 - 2022	212

PICO 4.2


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 212
Falsche Fragestellung
n = 1
Falsche Population
n = 0
Kein Volltext verfügbar
n = 0
Falsche Intervention
n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe
n = 0
Falsche Endpunkte
n = 0
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening
n = 3
Kein Volltext
n = 0
Falscher Studientyp
n = 0
Einschluss nach Volltext Screening
n = 1
Doppelpublikation bzw. aktuellere
n = 1
Falsche Sprache
n = 0
Literatur aus AG Handsuche
n = 1
Literaturbewertung
Bewertete Literatur
n = 2

PICO 4.2 Recherche Pubmed nach RCTs (14.12.2022)

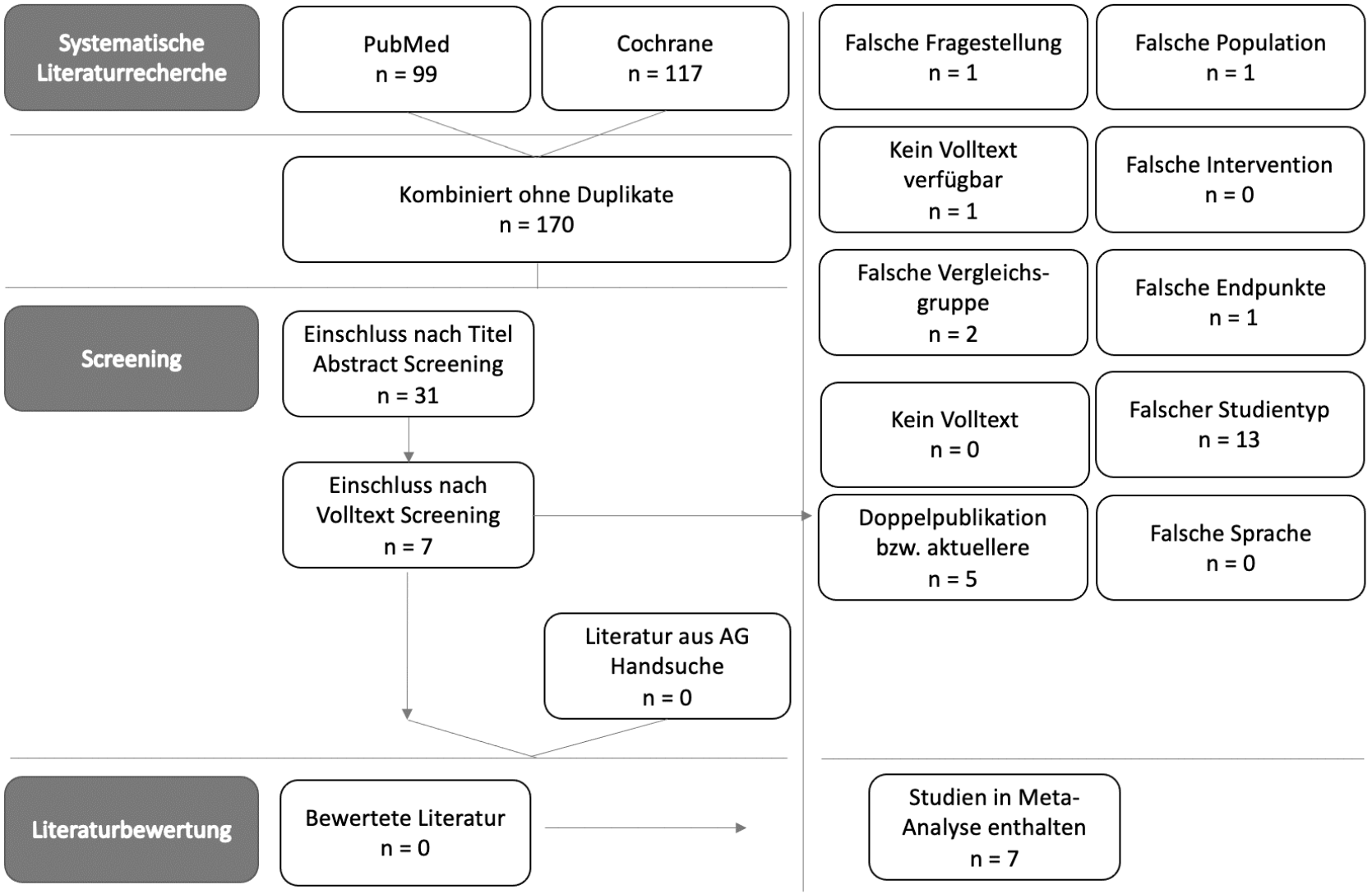
Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	"Cholangitis, Sclerosing"[Mesh] OR Cholangitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangiitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangiitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangiitides[tiab] OR Sclerosing Cholangiitis[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangitides, Primary Sclerosing[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitides, Primary[tiab] OR Sclerosing Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Primary Sclerosing[tiab] OR PSC[tiab]	25.806
Intervention		
#2	"Ursodeoxycholic Acid"[Mesh] OR Ursodeoxycholic Acid[tiab] OR Acid, Ursodeoxycholic[tiab] OR Ursacholic Acid[tiab] OR Acid, Ursacholic[tiab] OR Ursodiol[tiab] OR Deoxyursocholic Acid[tiab] OR Acid, Deoxyursocholic[tiab] OR Ursolvan[tiab] OR Delursan[tiab] OR Destolit[tiab] OR Sodium Ursodeoxycholate[tiab] OR Ursodeoxycholate, Sodium[tiab] OR Urdox[tiab] OR Urso[tiab] OR Urso Heumann[tiab] OR Ursobilane[tiab] OR Ursochol[tiab] OR Ursofalk[tiab] OR Ursogal[tiab] OR Ursolite[tiab] OR Cholit-Ursan[tiab] OR Cholofalk[tiab] OR UDCA[tiab]	1.812.288
#3	#1 AND #2	1.636
Outcome		
#4	"Survival"[Mesh] OR surviv*[tiab] OR "Disease Progression"[Mesh] OR Disease Progressions[tiab] OR Progression, Disease[tiab] OR Progressions, Disease[tiab] OR Disease Exacerbation[tiab] OR progress*[tiab] OR "Fibrosis"[Mesh] OR Fibrosis[tiab] OR Fibroses[tiab] OR Cirrhosis[tiab] OR Normalization liver enzyme[tiab] OR liver enzyme normalization[tiab] OR "Alkaline Phosphatase"[Mesh] OR Alkaline Phosphatase[tiab] OR "Bilirubin"[Mesh] OR Bilirubin IX alpha[tiab] OR Hematoidin[tiab] OR Bilirubin, Disodium Salt[tiab] OR Disodium Salt Bilirubin[tiab] OR Bilirubin, Monosodium Salt[tiab] OR Monosodium Salt Bilirubin[tiab] OR delta-Bilirubin[tiab] OR delta Bilirubin[tiab] OR Bilirubin, Calcium Salt[tiab] OR Calcium Salt Bilirubin[tiab] OR Salt Bilirubin, Calcium[tiab] OR Calcium Bilirubinate[tiab] OR Bilirubinate, Calcium[tiab] OR "gamma-Glutamyltransferase"[Mesh] OR gamma Glutamyltransferase[tiab] OR GGT[tiab] OR gammaglutamyltransferase[tiab] OR Glutamyl Transpeptidase[tiab] OR Transpeptidase, Glutamyl[tiab] OR gamma-Glutamyl Transpeptidase[tiab] OR Transpeptidase, gamma-Glutamyl[tiab] OR gamma Glutamyl Transpeptidase[tiab]	2.974.935
#5	#3 AND #4	806
Filter		
#6	"Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR “Double-Blind Method”[Mesh] OR ((randomised[tiab] OR randomized[tiab]) AND (trial[tiab] OR trials[tiab])) OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR doubled[tiab] OR triple[tiab] OR tripled[tiab] OR	1.675.765

	treble[tiab] OR treble[tiab]) AND (blind*[tiab] OR mask*[tiab])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab])	
#7	#5 AND #6	105
#8	Abstract available, Deutsch und Englisch	99
#9	Publikationszeitraum 1970 - date of search	99

PICO 4.2 Recherche Cochrane nach RCTs (16.12.2022)

Search Name:	**AIH 4.2**	
ID	**Search**	**Hits**
#1	MeSH descriptor: [Cholangitis, Sclerosing] explode all trees	126
#2	(Cholangitis, Sclerosing OR Cholangitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangitides OR Sclerosing Cholangitis OR Cholangiitis, Sclerosing OR Cholangiitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangiitides OR Sclerosing Cholangiitis OR Primary Sclerosing Cholangitis OR Cholangitides, Primary Sclerosing OR Primary Sclerosing Cholangitides OR Sclerosing Cholangitides, Primary OR Sclerosing Cholangitis, Primary OR Cholangitis, Primary Sclerosing OR PSC):ti,ab,kw	747
#3	#1 OR #2	747
#4	MeSH descriptor: [Ursodeoxycholic Acid] explode all trees	628
#5	(Ursodeoxycholic Acid OR Acid, Ursodeoxycholic OR Ursacholic Acid OR Acid, Ursacholic OR Ursodiol OR Deoxyursocholic Acid OR Acid, Deoxyursocholic OR Ursolvan OR Delursan OR Destolit OR Sodium Ursodeoxycholate OR Ursodeoxycholate, Sodium OR Urdox OR Urso OR Urso Heumann OR Ursobilane OR Ursochol OR Ursofalk OR Ursogal OR Ursolite OR Cholit-Ursan OR Cholofalk OR UDCA):ti,ab,kw	1684
#6	#4 OR #5	1684
#7	#3 AND #6	122
#8	#7 with Publication Year from 1970 to present, in Trials	117

PICO 4.2 RCT


Systematische Literaturrecherche
PubMed n = 99
Cochrane n = 117
Kombiniert ohne Duplikate n = 170
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening n = 31
Einschluss nach Volltext Screening n = 7
Literatur aus AG Handsuche n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur n = 0
Falsche Fragestellung n = 1
Falsche Population n = 1
Kein Volltext verfügbar n = 1
Falsche Intervention n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe n = 2
Falsche Endpunkte n = 1
Kein Volltext n = 0
Falscher Studientyp n = 13
Doppelpublikation bzw. aktuellere n = 5
Falsche Sprache n = 0
Studien in Meta-Analyse enthalten n = 7

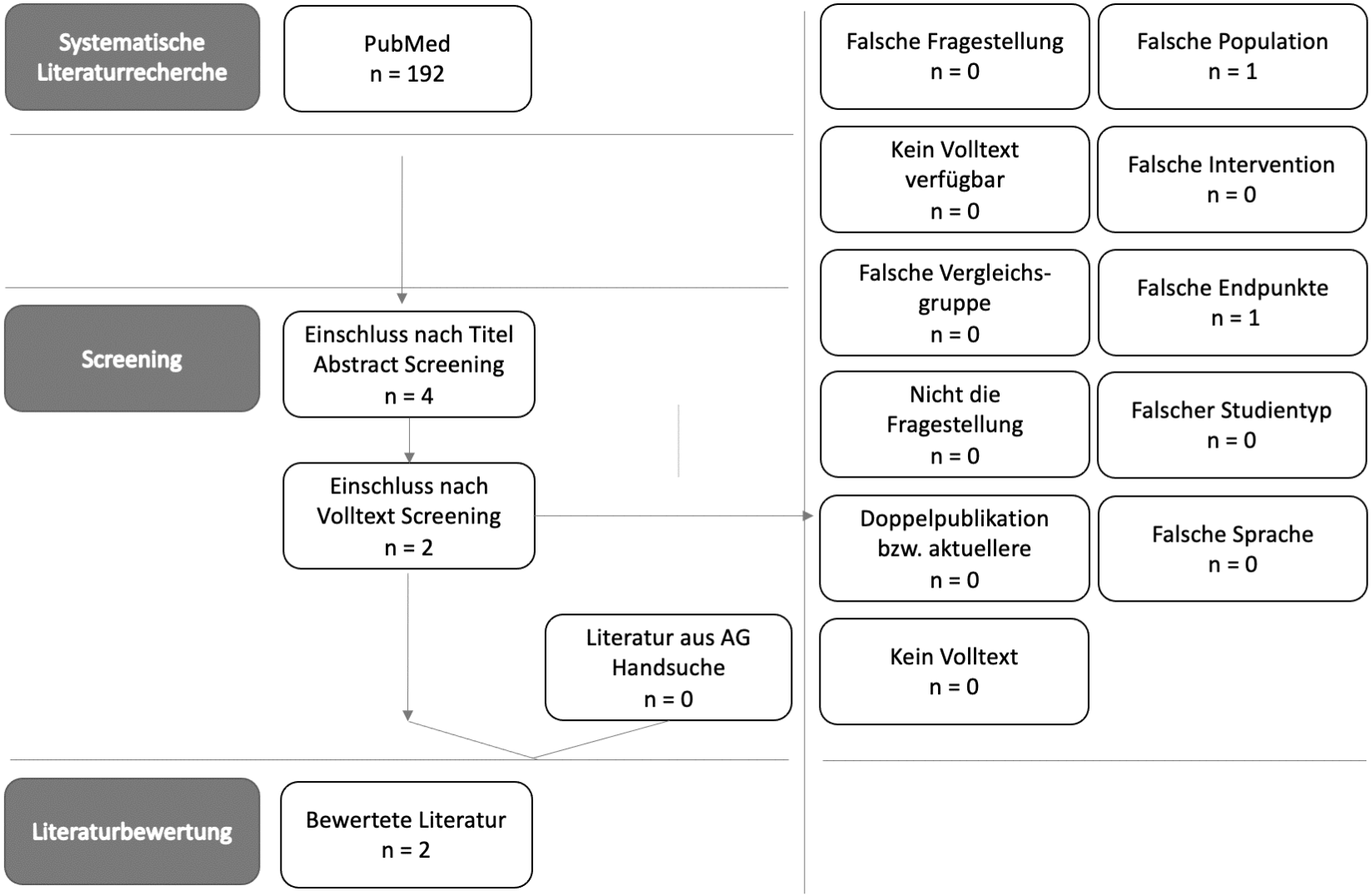
PICO 4.3

PICO 4.3 Recherche Pubmed ohne Beschränkung des Publikationstyps (18.07.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	"Cholangitis, Sclerosing"[Mesh] OR Cholangitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangiitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangiitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangiitides[tiab] OR Sclerosing Cholangiitis[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangitides, Primary Sclerosing[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitides, Primary[tiab] OR Sclerosing Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Primary Sclerosing[tiab] OR PSC[tiab]	24.557
Intervention		
#2	"Ultrasonography"[Mesh] OR ultrasonograph*[tiab] OR Diagnostic Ultrasound*[tiab] OR Ultrasound, Diagnostic[tiab] OR Ultrasounds, Diagnostic[tiab] OR Ultrasound Imaging[tiab] OR Imaging, Ultrasound[tiab] OR Imagings, Ultrasound[tiab] OR Echotomography[tiab] OR Ultrasonic Imaging[tiab] OR Imaging, Ultrasonic[tiab] OR Sonography, Medical[tiab] OR Medical Sonography[tiab] OR Ultrasonographic Imaging[tiab] OR Imaging, Ultrasonographic[tiab] OR Imagings, Ultrasonographic[tiab] OR Ultrasonographic Imagings[tiab] OR Echography[tiab] OR Diagnosis, Ultrasonic[tiab] OR Diagnoses, Ultrasonic[tiab] OR Ultrasonic Diagnoses[tiab] OR Ultrasonic Diagnosis[tiab] OR Echotomography, Computer[tiab] OR Computer Echotomography[tiab] OR Tomography, Ultrasonic[tea] OR Ultrasonic Tomography[tiab]	575.192
#3	"Cholangiopancreatography, Magnetic Resonance"[Mesh] OR Cholangiopancreatographies, Magnetic Resonance[tiab] OR Magnetic Resonance Cholangiopancreatograph*[tiab] OR MRCP[tiab] OR MR Cholangiopancreatograph*[tiab] OR Cholangiopancreatograph*[tiab]	15.265
#4	"CA-19-9 Antigen"[Mesh] OR Antigen, CA-19-9[tiab] OR CA 19 9 Antigen[tiab] OR CA 19-9 Antigen[tiab] OR Antigen, CA 19-9[tiab] OR CA 19.9 Antigen[tiab] OR Antigen, CA 19.9[tiab] OR Antigen CA-19-9[tiab] OR Antigen CA 19 9[tiab] OR CA-19-9, Antigen[tiab] OR Sialyl Lewis A[tiab] OR A, Sialyl Lewis[tiab] OR Lewis A, Sialyl[tiab] OR Sialyl Lewis(a) Tetrasaccharide[tiab] OR Sialyl Lewis A Antigen[tiab] OR Gastrointestinal Cancer Antigen[tiab] OR Cancer Antigen, Gastrointestinal[tiab]	4.153
#5	#2 OR #3 OR #4	587.243
#6	#1 AND #5	1.621
Outcome		

#7	"Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR Specificity and Sensitivity[tiab] OR Sensitivit*[tiab] OR Specificit*[tiab] OR "Survival"[Mesh] OR surviv*[tiab] OR "Early Detection of Cancer"[Mesh] OR Cancer Early Detection[tiab] OR Cancer Screening[tiab] OR Screening, Cancer[tiab] OR Cancer Screening Tests[tiab] OR Cancer Screening Test[tiab] OR Screening Test, Cancer[tiab] OR Screening Tests, Cancer[tiab] OR Test, Cancer Screening[tiab] OR Tests, Cancer Screening[tiab] OR Early Diagnosis of Cancer[tiab] OR Cancer Early Diagnosis[tiab] OR "Cholangiocarcinoma"[Mesh] OR Cholangiocarcinoma[tiab] OR Cholangiocellular Carcinoma[tiab] OR Carcinoma, Cholangiocellular[tiab] OR Carcinomas, Cholangiocellular[tiab] OR Cholangiocellular Carcinomas[tiab] OR Extrahepatic Cholangiocarcinoma[tiab] OR Cholangiocarcinoma, Extrahepatic[tiab] OR Cholangiocarcinomas, Extrahepatic[tiab] OR Extrahepatic Cholangiocarcinomas[tiab] OR Intrahepatic Cholangiocarcinoma[tiab] OR Cholangiocarcinoma, Intrahepatic[tiab] OR Cholangiocarcinomas, Intrahepatic[tiab] OR Intrahepatic Cholangiocarcinomas[tiab]	2.950.924
#8	#6 AND #7	456
Filter		
#9	Address[pt] OR "Autobiography"[pt] OR "Bibliography"[pt] OR "Biography"[pt] OR "Clinical Trial Protocol"[pt] OR "Clinical Trial, Phase I"[pt] OR "Clinical Trial, Veterinary"[pt] OR "Comment"[pt] OR "Congress"[pt] OR "Consensus Development Conference"[pt] OR "Consensus Development Conference, NIH"[pt] OR "Corrected and Republished Article"[pt] OR "Dataset"[pt] OR "Dictionary"[pt] OR "Directory"[pt] OR "Duplicate Publication"[pt] OR "Editorial"[pt] OR "Electronic Supplementary Materials"[pt] OR "English Abstract"[pt] OR "Festschrift"[pt] OR "Government Publication"[pt] OR "Guideline"[pt] OR "Historical Article"[pt] OR "Interactive Tutorial"[pt] OR "Interview"[pt] OR "Introductory Journal Article"[pt] OR "Lecture"[pt] OR "Legal Case"[pt] OR "Legislation"[pt] OR "Letter"[pt] OR "News"[pt] OR "Newspaper Article"[pt] OR "Observational Study, Veterinary"[pt] OR "Overall"[pt] OR "Patient Education Handout"[pt] OR "Periodical Index"[pt] OR "Personal Narrative"[pt] OR "Portrait"[pt] OR "Practice Guideline"[pt] OR "Preprint"[pt] OR "Published Erratum"[pt] OR "Research Support, American Recovery and Reinvestment Act"[pt] OR "Research Support, N.I.H., Extramural"[pt] OR "Research Support, N.I.H., Intramural"[pt] OR "Research Support, Non-U.S. Gov't"[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S."[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't, P.H.S."[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't"[pt] OR "Retracted Publication"[pt] OR "Retraction of Publication"[pt] OR "Scientific Integrity Review"[pt] OR "Technical Report"[pt] OR "Twin Study"[pt] OR "Validation Study"[pt] OR "Video-Audio Media"[pt] OR "Webcast"[pt]	14.146.624
#10	#8 NOT #9	359
#11	Abstract available, Deutsch und Englisch	335
#12	Publikationszeitraum 2012 - 2022	192

PICO 4.3


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 192
Falsche Fragestellung
n = 0
Falsche Population
n = 1
Kein Volltext verfügbar
n = 0
Falsche Intervention
n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe
n = 0
Falsche Endpunkte
n = 1
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening
n = 4
Nicht die Fragestellung
n = 0
Falscher Studientyp
n = 0
Einschluss nach Volltext Screening
n = 2
Doppelpublikation bzw. aktuellere
n = 0
Falsche Sprache
n = 0
Literatur aus AG Handsuche
n = 0
Kein Volltext
n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur
n = 2

PICO 4.3 Recherche Pubmed nach RCTs (14.12.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	"Cholangitis, Sclerosing"[Mesh] OR Cholangitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangiitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangiitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangiitides[tiab] OR Sclerosing Cholangiitis[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangitides, Primary Sclerosing[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitides, Primary[tiab] OR Sclerosing Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Primary Sclerosing[tiab] OR PSC[tiab]	25.086
Intervention		
#2	"Ultrasonography"[Mesh] OR ultrasonograph*[tiab] OR Diagnostic Ultrasound*[tiab] OR Ultrasound, Diagnostic[tiab] OR Ultrasounds, Diagnostic[tiab] OR Ultrasound Imaging[tiab] OR Imaging, Ultrasound[tiab] OR Imagings, Ultrasound[tiab] OR Echotomography[tiab] OR Ultrasonic Imaging[tiab] OR Imaging, Ultrasonic[tiab] OR Sonography, Medical[tiab] OR Medical Sonography[tiab] OR Ultrasonographic Imaging[tiab] OR Imaging, Ultrasonographic[tiab] OR Imagings, Ultrasonographic[tiab] OR Ultrasonographic Imagings[tiab] OR Echography[tiab] OR Diagnosis, Ultrasonic[tiab] OR Diagnoses, Ultrasonic[tiab] OR Ultrasonic Diagnoses[tiab] OR Ultrasonic Diagnosis[tiab] OR Echotomography, Computer[tiab] OR Computer Echotomography[tiab] OR Tomography, Ultrasonic[tiab] OR Ultrasonic Tomography[tiab]	584.066
#3	"Cholangiopancreatography, Magnetic Resonance"[Mesh] OR Cholangiopancreatographies, Magnetic Resonance[tiab] OR Magnetic Resonance Cholangiopancreatograph*[tiab] OR MRCP[tiab] OR MR Cholangiopancreatograph*[tiab] OR Cholangiopancreatograph*[tiab]	15.655
#4	"CA-19-9 Antigen"[Mesh] OR Antigen, CA-19-9[tiab] OR CA 19 9 Antigen[tiab] OR CA 19-9 Antigen[tiab] OR Antigen, CA 19-9[tiab] OR CA 19.9 Antigen[tiab] OR Antigen, CA 19.9[tiab] OR Antigen CA-19-9[tiab] OR Antigen CA 19 9[tiab] OR CA-19-9, Antigen[tiab] OR Sialyl Lewis A[tiab] OR A, Sialyl Lewis[tiab] OR Lewis A, Sialyl[tiab] OR Sialyl Lewis(a) Tetrasaccharide[tiab] OR Sialyl Lewis A Antigen[tiab] OR Gastrointestinal Cancer Antigen[tiab] OR Cancer Antigen, Gastrointestinal[tiab]	4.253
#5	#2 OR #3 OR #4	596.438
#6	#1 AND #5	1.648
Outcome		

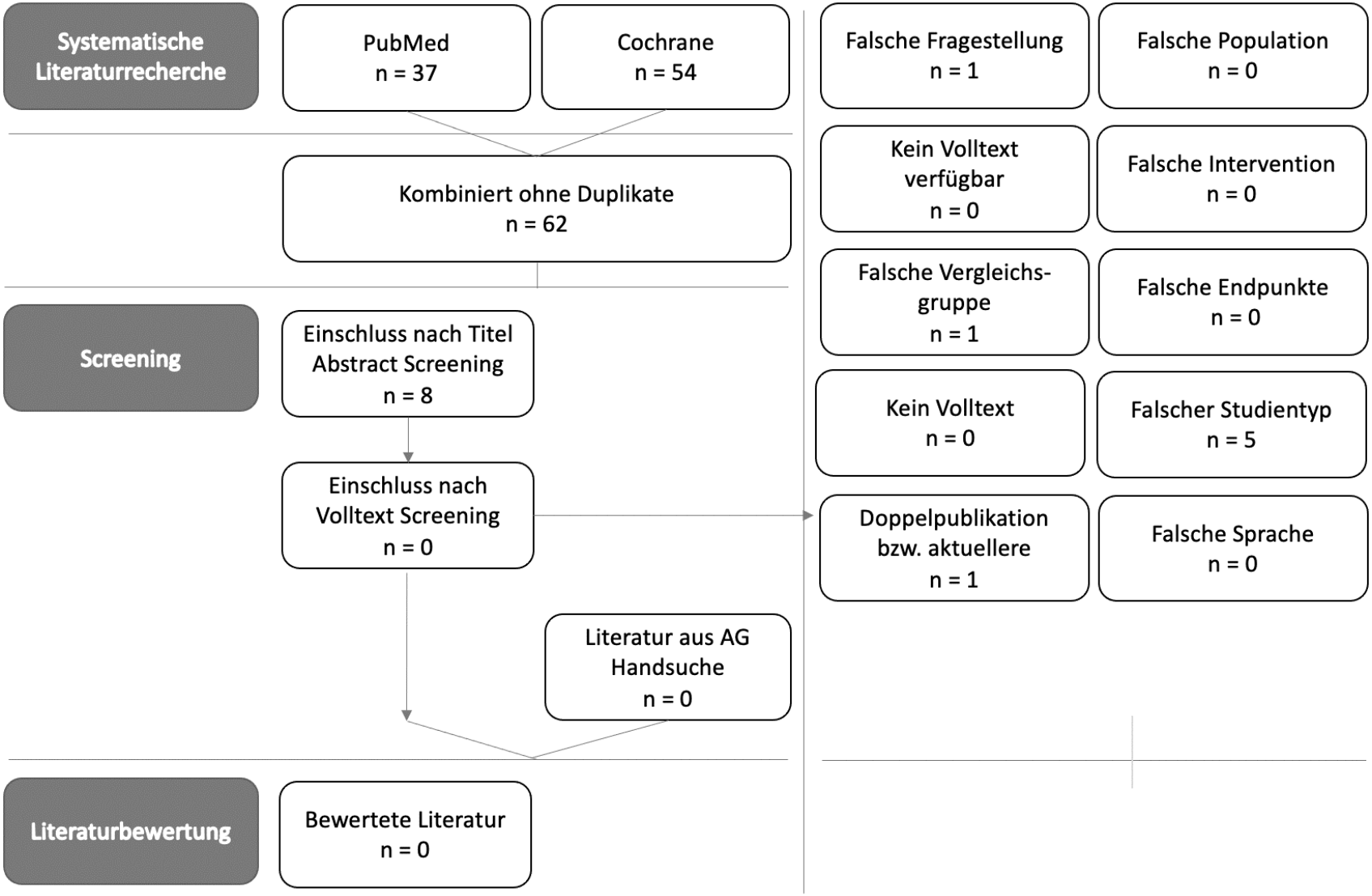
#7	"Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR Specificity and Sensitivity[tiab] OR Sensitivit*[tiab] OR Specificit*[tiab] OR "Survival"[Mesh] OR surviv*[tiab] OR "Early Detection of Cancer"[Mesh] OR Cancer Early Detection[tiab] OR Cancer Screening[tiab] OR Screening, Cancer[tiab] OR Cancer Screening Tests[tiab] OR Cancer Screening Test[tiab] OR Screening Test, Cancer[tiab] OR Screening Tests, Cancer[tiab] OR Test, Cancer Screening[tiab] OR Tests, Cancer Screening[tiab] OR Early Diagnosis of Cancer[tiab] OR Cancer Early Diagnosis[tiab] OR "Cholangiocarcinoma"[Mesh] OR Cholangiocarcinoma[tiab] OR Cholangiocellular Carcinoma[tiab] OR Carcinoma, Cholangiocellular[tiab] OR Carcinomas, Cholangiocellular[tiab] OR Cholangiocellular Carcinomas[tiab] OR Extrahepatic Cholangiocarcinoma[tiab] OR Cholangiocarcinoma, Extrahepatic[tiab] OR Cholangiocarcinomas, Extrahepatic[tiab] OR Extrahepatic Cholangiocarcinomas[tiab] OR Intrahepatic Cholangiocarcinoma[tiab] OR Cholangiocarcinoma, Intrahepatic[tiab] OR Cholangiocarcinomas, Intrahepatic[tiab] OR Intrahepatic Cholangiocarcinomas[tiab]	3.021.497
#8	#6 AND #7	465
Filter		
#6	"Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR “Double-Blind Method”[Mesh] OR ((randomised[tiab] OR randomized[tiab]) AND (trial[tiab] OR trials[tiab])) OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR doubled[tiab] OR triple[tiab] OR tripled[tiab] OR treble[tiab] OR treble[tiab]) AND (blind*[tiab] OR mask*[tiab])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab])	1.675.765
#7	#5 AND #6	38
#8	Abstract available, Deutsch und Englisch	37
#9	Publikationszeitraum 1970 - date of search	37

PICO 4.3 Recherche Cochrane nach RCTs (16.12.2022)

Search Name:	**AIH 4.3**	
ID	**Search**	**Hits**
#1	MeSH descriptor: [Cholangitis, Sclerosing] explode all trees	126
#2	(Cholangitis, Sclerosing OR Cholangitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangitides OR Sclerosing Cholangitis OR Cholangiitis, Sclerosing OR Cholangiitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangiitides OR Sclerosing Cholangiitis OR Primary Sclerosing Cholangitis OR Cholangitides, Primary Sclerosing OR Primary Sclerosing Cholangitides OR Sclerosing Cholangitides, Primary OR Sclerosing Cholangitis, Primary OR Cholangitis, Primary Sclerosing OR PSC):ti,ab,kw	747
#3	#1 OR #2	747
#4	MeSH descriptor: [Ultrasonography] explode all trees	16597
#5	(ultrasonograph* OR Diagnostic Ultrasound* OR Ultrasound, Diagnostic OR Ultrasounds, Diagnostic OR Ultrasound Imaging OR Imaging, Ultrasound OR	29021

	Imagings, Ultrasound OR Echotomography OR Ultrasonic Imaging OR Imaging, Ultrasonic OR Sonography, Medical OR Medical Sonography OR Ultrasonographic Imaging OR Imaging, Ultrasonographic OR Imagings, Ultrasonographic OR Ultrasonographic Imagings OR Echography OR Diagnosis, Ultrasonic OR Diagnoses, Ultrasonic OR Ultrasonic Diagnoses OR Ultrasonic Diagnosis OR Echotomography, Computer OR Computer Echotomography OR Tomography, Ultrasonic OR Ultrasonic Tomography):ti,ab,kw	
#6	MeSH descriptor: [Cholangiopancreatography, Magnetic Resonance] explode all trees	30
#7	(Cholangiopancreatography, Magnetic Resonance OR Cholangiopancreatographies, Magnetic Resonance OR Magnetic Resonance Cholangiopancreatograph* OR MRCP OR MR Cholangiopancreatograph* OR Cholangiopancreatograph*):ti,ab,kw	2255
#8	MeSH descriptor: [CA-19-9 Antigen] explode all trees	57
#9	(CA-19* OR CA 19* OR CA 19 9 Antigen OR CA 19.9 Antigen OR Antigen, CA 19.9 OR Antigen CA 19 9 OR Sialyl Lewis A OR A, Sialyl Lewis OR Lewis A, Sialyl OR Sialyl Lewis(a) Tetrasaccharide OR Sialyl Lewis A Antigen OR Gastrointestinal Cancer Antigen OR Cancer Antigen, Gastrointestinal):ti,ab,kw	3323
#10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	39202
#11	#3 AND #10	54
#12	#11 with Publication Year from 1970 to present, in Trials	54

PICO 4.3 RCT

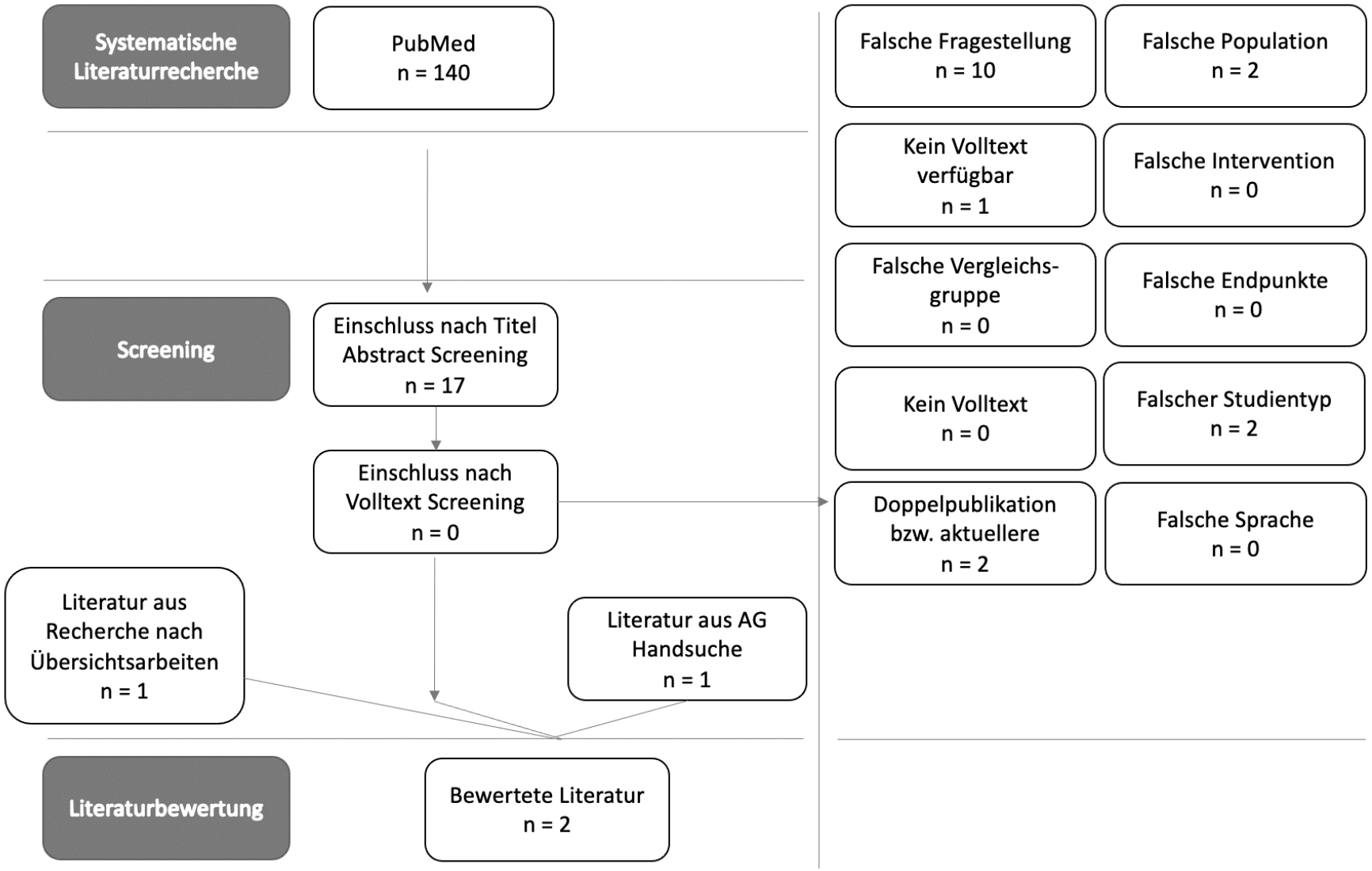

Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 37
Cochrane
n = 54
Kombiniert ohne Duplikate
n = 62
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening
n = 8
Einschluss nach Volltext Screening
n = 0
Literatur aus AG Handsuche
n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur
n = 0
Falsche Fragestellung
n = 1
Falsche Population
n = 0
Kein Volltext verfügbar
n = 0
Falsche Intervention
n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe
n = 1
Falsche Endpunkte
n = 0
Kein Volltext
n = 0
Falscher Studientyp
n = 5
Doppelpublikation bzw. aktuellere
n = 1
Falsche Sprache
n = 0

PICO 4.4

PICO 4.4 Recherche Pubmed ohne Beschränkung des Publikationstyps (11.08.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	"Cholangitis, Sclerosing"[Mesh] OR Cholangitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangiitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangiitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangiitides[tiab] OR Sclerosing Cholangiitis[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangitides, Primary Sclerosing[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitides, Primary[tiab] OR Sclerosing Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Primary Sclerosing[tiab] OR PSC[tiab]	24.653
Intervention		
#2	Immunosuppressive Agents[Mesh] OR Agents, Immunosuppressive[tiab] OR Immunosuppressants[tiab] OR Immunosuppressive Agent[tiab] OR Agent, Immunosuppressive[tiab] OR Immunosuppressant[tiab] OR "Azathioprine"[Mesh] OR Azathioprine[tiab] OR Azothioprine[tiab] OR Imurel[tiab] OR Imuran[tiab] OR Immuran[tiab]	134.716
#3	#1 AND #2	639
Filter		
#4	Abstract available, Deutsch und Englisch, Publikationszeitraum 2012 - 2022	140

PICO 4.4


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 140
Falsche Fragestellung
n = 10
Falsche Population
n = 2
Kein Volltext verfügbar
n = 1
Falsche Intervention
n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe
n = 0
Falsche Endpunkte
n = 0
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening
n = 17
Kein Volltext
n = 0
Falscher Studientyp
n = 2
Einschluss nach Volltext Screening
n = 0
Doppelpublikation bzw. aktuellere
n = 2
Falsche Sprache
n = 0
Literatur aus Recherche nach Übersichtsarbeiten
n = 1
Literatur aus AG Handsuche
n = 1
Literaturbewertung
Bewertete Literatur
n = 2

PICO 4.4 Recherche Pubmed nach RCTs (14.12.2022)

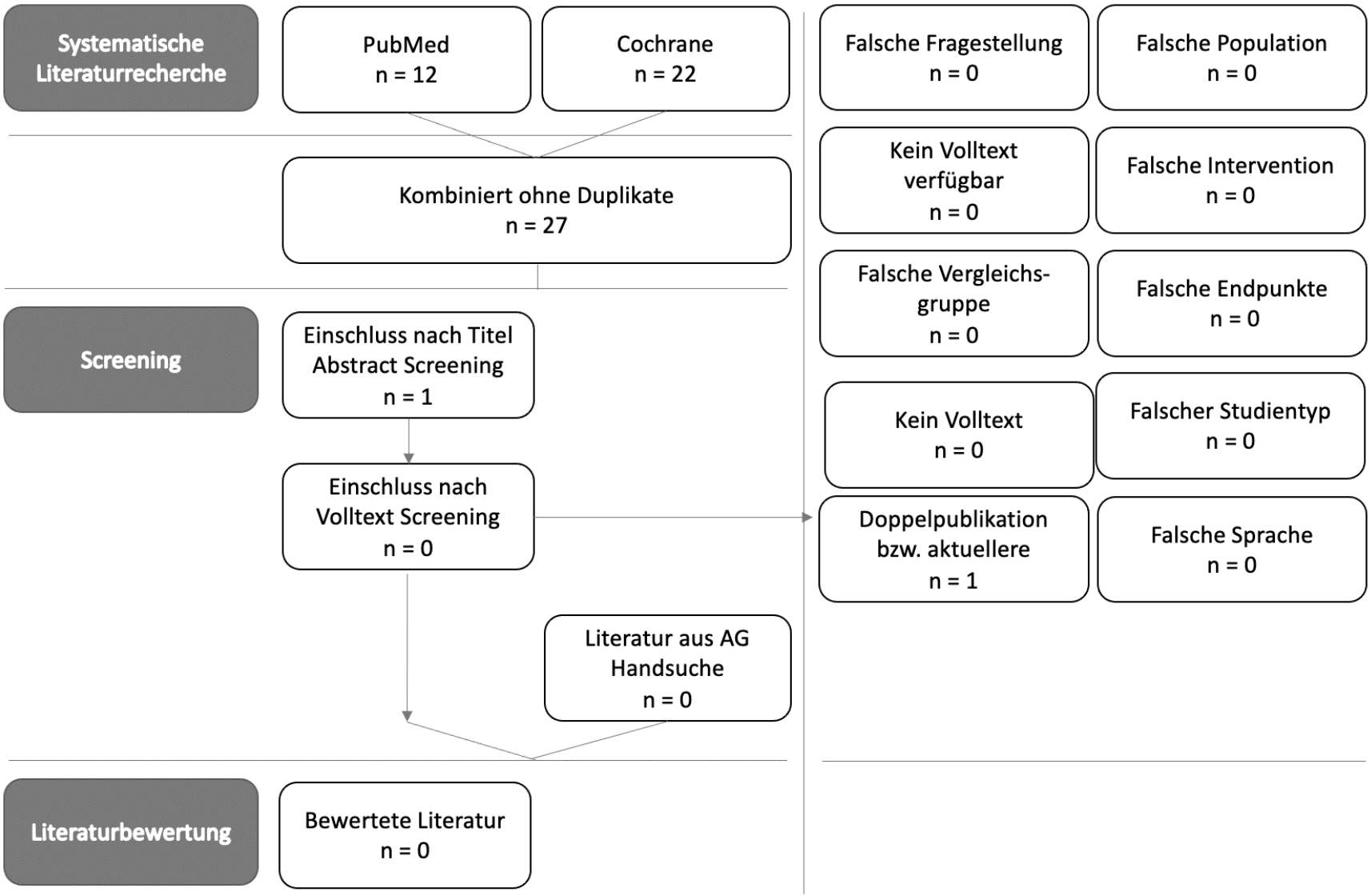
Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	"Cholangitis, Sclerosing"[Mesh] OR Cholangitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangiitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangiitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangiitides[tiab] OR Sclerosing Cholangiitis[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangitides, Primary Sclerosing[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitides, Primary[tiab] OR Sclerosing Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Primary Sclerosing[tiab] OR PSC[tiab]	25.086
Intervention		
#2	Immunosuppressive Agents[Mesh] OR Agents, Immunosuppressive[tiab] OR Immunosuppressants[tiab] OR Immunosuppressive Agent[tiab] OR Agent, Immunosuppressive[tiab] OR Immunosuppressant[tiab] OR "Azathioprine"[Mesh] OR Azathioprine[tiab] OR Azothioprine[tiab] OR Imurel[tiab] OR Imuran[tiab] OR Immuran[tiab]	132.477
#3	#1 AND #2	644
Outcome		
#4	Disease Progression[Mesh] OR progression[tiab] OR transplant free survival[tiab] OR transplant-free survival[tiab] OR TFS[tiab]	752.409
#5	#3 AND #4	80
Filter		
#6	"Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR “Double-Blind Method”[Mesh] OR ((randomised[tiab] OR randomized[tiab]) AND (trial[tiab] OR trials[tiab])) OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR doubled[tiab] OR triple[tiab] OR tripled[tiab] OR treble[tiab] OR treble[tiab]) AND (blind*[tiab] OR mask*[tiab])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab])	1.675.765
#7	#5 AND #6	13
#8	Abstract available, Deutsch und Englisch	12
#9	Publikationszeitraum 1970 - date of search	12

PICO 4.4 Recherche Cochrane nach RCTs (16.12.2022)

Search Name:	AIH 4.4	
ID	**Search**	**Hits**
#1	MeSH descriptor: [Cholangitis, Sclerosing] explode all trees	126
#2	(Cholangitis, Sclerosing OR Cholangitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangitides OR Sclerosing Cholangitis OR Cholangiitis, Sclerosing OR Cholangiitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangiitides OR Sclerosing Cholangiitis OR Primary Sclerosing Cholangitis OR Cholangitides, Primary Sclerosing OR	747

	Primary Sclerosing Cholangitides OR Sclerosing Cholangitides, Primary OR Sclerosing Cholangitis, Primary OR Cholangitis, Primary Sclerosing OR PSC):ti,ab,kw	
#3	#1 OR #2	747
#4	MeSH descriptor: [Immunosuppressive Agents] explode all trees	6128
#5	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1330
#6	(Immunosuppressive Agents OR Agents, Immunosuppressive OR Immunosuppressants OR Immunosuppressive Agent OR Agent, Immunosuppressive OR Immunosuppressant OR Azathioprine OR Imurel OR Imuran OR Immuran):ti,ab,kw	11471
#7	#4 OR #5 OR #6	11622
#8	#3 AND #7	24
#9	#8 with Publication Year from 1970 to present, in Trials	22

PICO 4.4 RCT

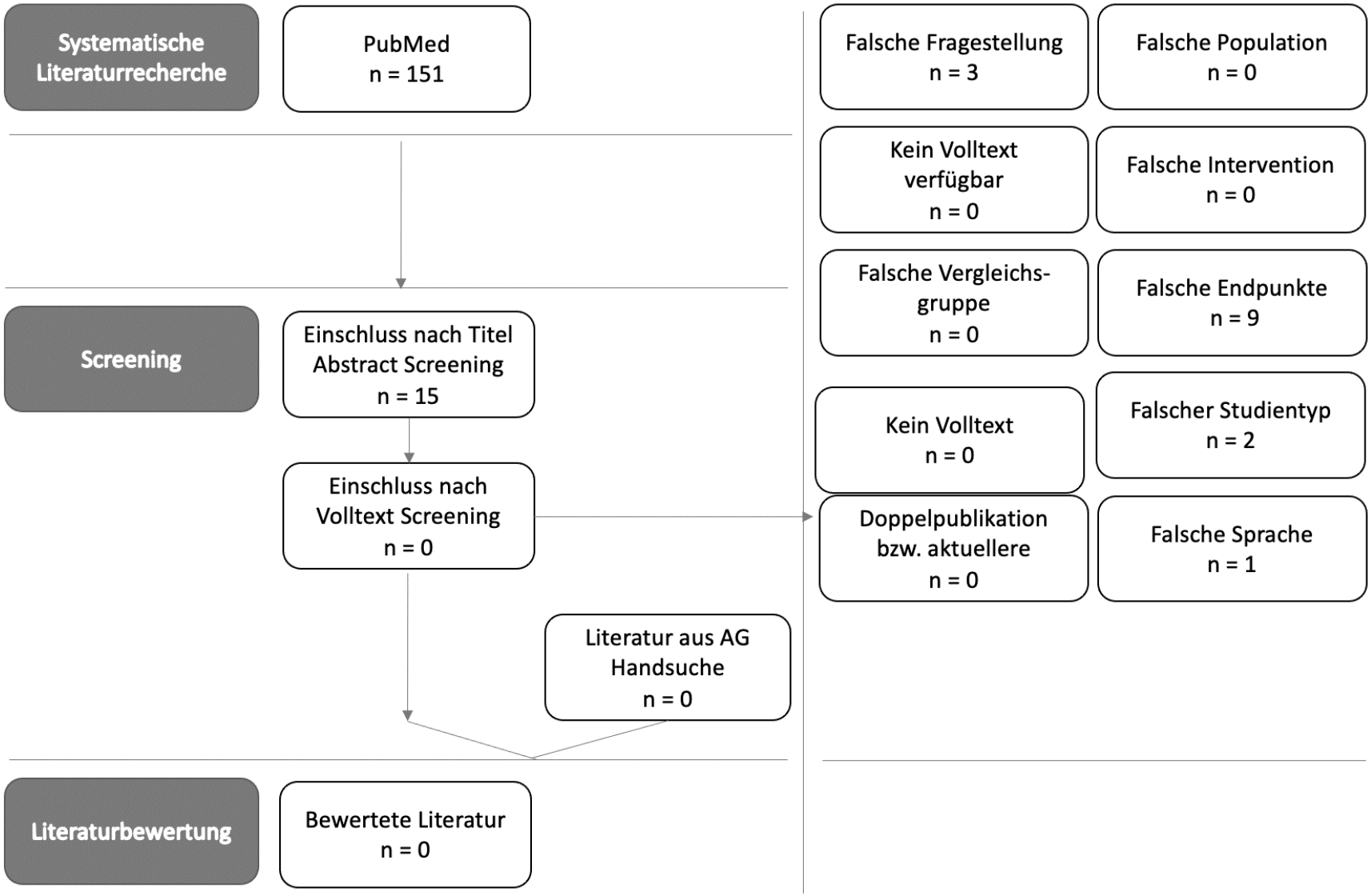

Systematische Literaturrecherche
PubMed n = 12
Cochrane n = 22
Kombiniert ohne Duplikate n = 27
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening n = 1
Einschluss nach Volltext Screening n = 0
Literatur aus AG Handsuche n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur n = 0
Falsche Fragestellung n = 0
Falsche Population n = 0
Kein Volltext verfügbar n = 0
Falsche Intervention n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe n = 0
Falsche Endpunkte n = 0
Kein Volltext n = 0
Falscher Studientyp n = 0
Doppelpublikation bzw. aktuellere n = 1
Falsche Sprache n = 0

PICO 4.5

PICO 4.5 Recherche Pubmed ohne Beschränkung des Publikationstyps (11.08.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	"Cholangitis, Sclerosing"[Mesh] OR Cholangitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangiitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangiitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangiitides[tiab] OR Sclerosing Cholangiitis[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangitides, Primary Sclerosing[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitides, Primary[tiab] OR Sclerosing Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Primary Sclerosing[tiab] OR PSC[tiab]	24.653
Intervention		
#2	Colonoscopy[Mesh] OR Colonoscop*[tiab] OR Colonoscopic Surgical Procedures[tiab] OR Colonoscopic Surgical Procedure[tiab] OR Procedure, Colonoscopic Surgical[tiab] OR Procedures, Colonoscopic Surgical[tiab] OR Surgical Procedure, Colonoscopic[tiab] OR Surgery, Colonoscopic[tiab] OR Surgical Procedures, Colonoscopic[tiab] OR Colonoscopic Surgery[tiab] OR Colonoscopic Surgeries[tiab] OR Surgeries, Colonoscopic[tiab]	50.389
#3	#1 AND #2	314
Filter		
#4	Abstract available, Deutsch und Englisch, Publikationszeitraum 2012 - 2022	151

PICO 4.5


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 151
Falsche Fragestellung
n = 3
Falsche Population
n = 0
Kein Volltext verfügbar
n = 0
Falsche Intervention
n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe
n = 0
Falsche Endpunkte
n = 9
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening
n = 15
Kein Volltext
n = 0
Falscher Studientyp
n = 2
Einschluss nach Volltext Screening
n = 0
Doppelpublikation bzw. aktuellere
n = 0
Falsche Sprache
n = 1
Literatur aus AG Handsuche
n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur
n = 0

PICO 4.5 Recherche Pubmed nach RCTs (14.12.2022)

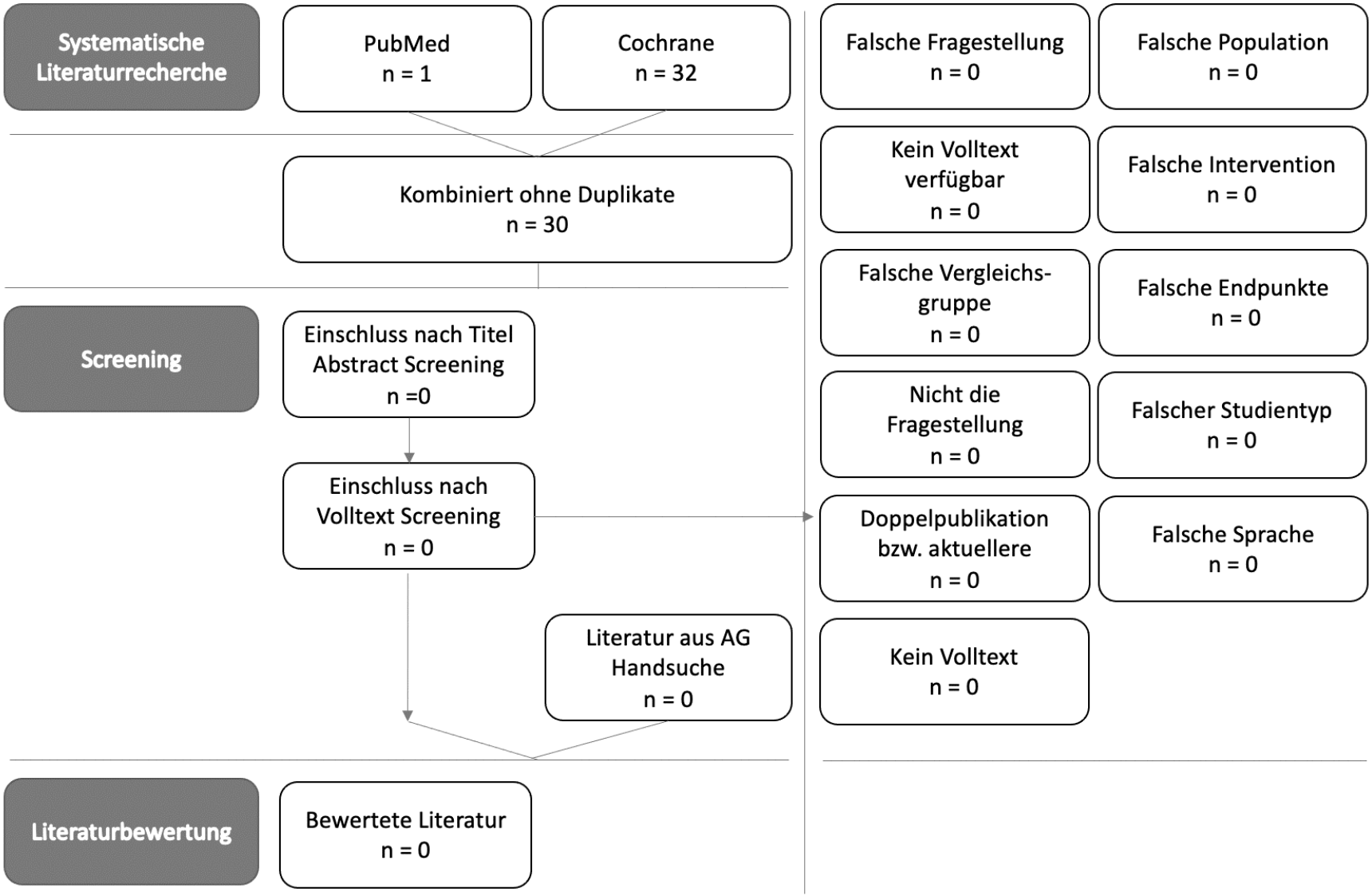
Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	"Cholangitis, Sclerosing"[Mesh] OR Cholangitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangiitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangiitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangiitides[tiab] OR Sclerosing Cholangiitis[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangitides, Primary Sclerosing[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitides, Primary[tiab] OR Sclerosing Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Primary Sclerosing[tiab] OR PSC[tiab]	25.086
Intervention		
#2	Colonoscopy[Mesh] OR Colonoscop*[tiab] OR Colonoscopic Surgical Procedures[tiab] OR Colonoscopic Surgical Procedure[tiab] OR Procedure, Colonoscopic Surgical[tiab] OR Procedures, Colonoscopic Surgical[tiab] OR Surgical Procedure, Colonoscopic[tiab] OR Surgery, Colonoscopic[tiab] OR Surgical Procedures, Colonoscopic[tiab] OR Colonoscopic Surgery[tiab] OR Colonoscopic Surgeries[tiab] OR Surgeries, Colonoscopic[tiab]	51.230
#3	#1 AND #2	320
Outcome		
#4	Mortality[Mesh] OR Mortalit*[tiab] OR Case Fatality Rate[tiab] OR Case Fatality Rates[tiab] OR Rate, Case Fatality[tiab] OR Rates, Case Fatality[tiab] OR CFR Case Fatality Rate[tiab] OR Crude Death Rate[tiab] OR Crude Death Rates[tiab] OR Death Rate, Crude[tiab] OR Rate, Crude Death[tiab] OR Crude Mortality Rate[tiab] OR Crude Mortality Rates[tiab] OR Mortality Rate, Crude[tiab] OR Rate, Crude Mortality[tiab] OR Death Rate[tiab] OR Death Rates[tiab] OR Rate, Death[tiab] OR Mortality Rate[tiab] OR Mortality Rates[tiab] OR Rate, Mortality[tiab] OR Mortality, Excess[tiab] OR Excess Mortality[tiab] OR Excess Mortalities[tiab] OR Decline, Mortality[tiab] OR Mortality Declines[tiab] OR Mortality Decline[tiab] OR Mortality Determinants[tiab] OR Determinants, Mortality[tiab] OR Determinant, Mortality[tiab] OR Mortality Determinant[tiab] OR Mortality, Differential[tiab] OR Differential Mortality[tiab] OR Differential Mortalities[tiab] OR Age-Specific Death Rate[tiab] OR Age-Specific Death Rates[tiab] OR Death Rate, Age-Specific[tiab] OR Rate, Age-Specific Death[tiab] OR Age Specific Death Rate[tiab]	1.195.806
#5	#3 AND #4	23
Filter		

#6	"Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR “Double-Blind Method”[Mesh] OR ((randomised[tiab] OR randomized[tiab]) AND (trial[tiab] OR trials[tiab])) OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR doubled[tiab] OR triple[tiab] OR tripled[tiab] OR treble[tiab] OR treble[tiab]) AND (blind*[tiab] OR mask*[tiab])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab])	1.675.765
#7	#5 AND #6	2
#8	Abstract available, Deutsch und Englisch	1
#9	Publikationszeitraum 1970 - date of search	1

PICO 4.5 Recherche Cochrane nach RCTs (16.12.2022)

Search Name:	**AIH 4.5**	
ID	**Search**	**Hits**
#1	MeSH descriptor: [Cholangitis, Sclerosing] explode all trees	126
#2	(Cholangitis, Sclerosing OR Cholangitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangitides OR Sclerosing Cholangitis OR Cholangiitis, Sclerosing OR Cholangiitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangiitides OR Sclerosing Cholangiitis OR Primary Sclerosing Cholangitis OR Cholangitides, Primary Sclerosing OR Primary Sclerosing Cholangitides OR Sclerosing Cholangitides, Primary OR Sclerosing Cholangitis, Primary OR Cholangitis, Primary Sclerosing OR PSC):ti,ab,kw	747
#3	#1 OR #2	747
#4	MeSH descriptor: [Colonoscopy] explode all trees	2578
#5	(Colonoscop* OR Colonoscopic Surgical Procedures OR Colonoscopic Surgical Procedure OR Procedure, Colonoscopic Surgical OR Procedures, Colonoscopic Surgical OR Surgical Procedure, Colonoscopic OR Surgery, Colonoscopic OR Surgical Procedures, Colonoscopic OR Colonoscopic Surgery OR Colonoscopic Surgeries OR Surgeries, Colonoscopic):ti,ab,kw	8287
#6	#4 OR #5	8510
#7	#3 AND #6	32
#8	#7 with Publication Year from 1970 to present, in Trials	32

PICO 4.5 RCT


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 1
Cochrane
n = 32
Kombiniert ohne Duplikate
n = 30
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening
n =0
Einschluss nach Volltext Screening
n = 0
Literatur aus AG Handsuche
n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur
n = 0
Falsche Fragestellung
n = 0
Falsche Population
n = 0
Kein Volltext verfügbar
n = 0
Falsche Intervention
n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe
n = 0
Falsche Endpunkte
n = 0
Nicht die Fragestellung
n = 0
Falscher Studientyp
n = 0
Doppelpublikation bzw. aktuellere
n = 0
Falsche Sprache
n = 0
Kein Volltext
n = 0

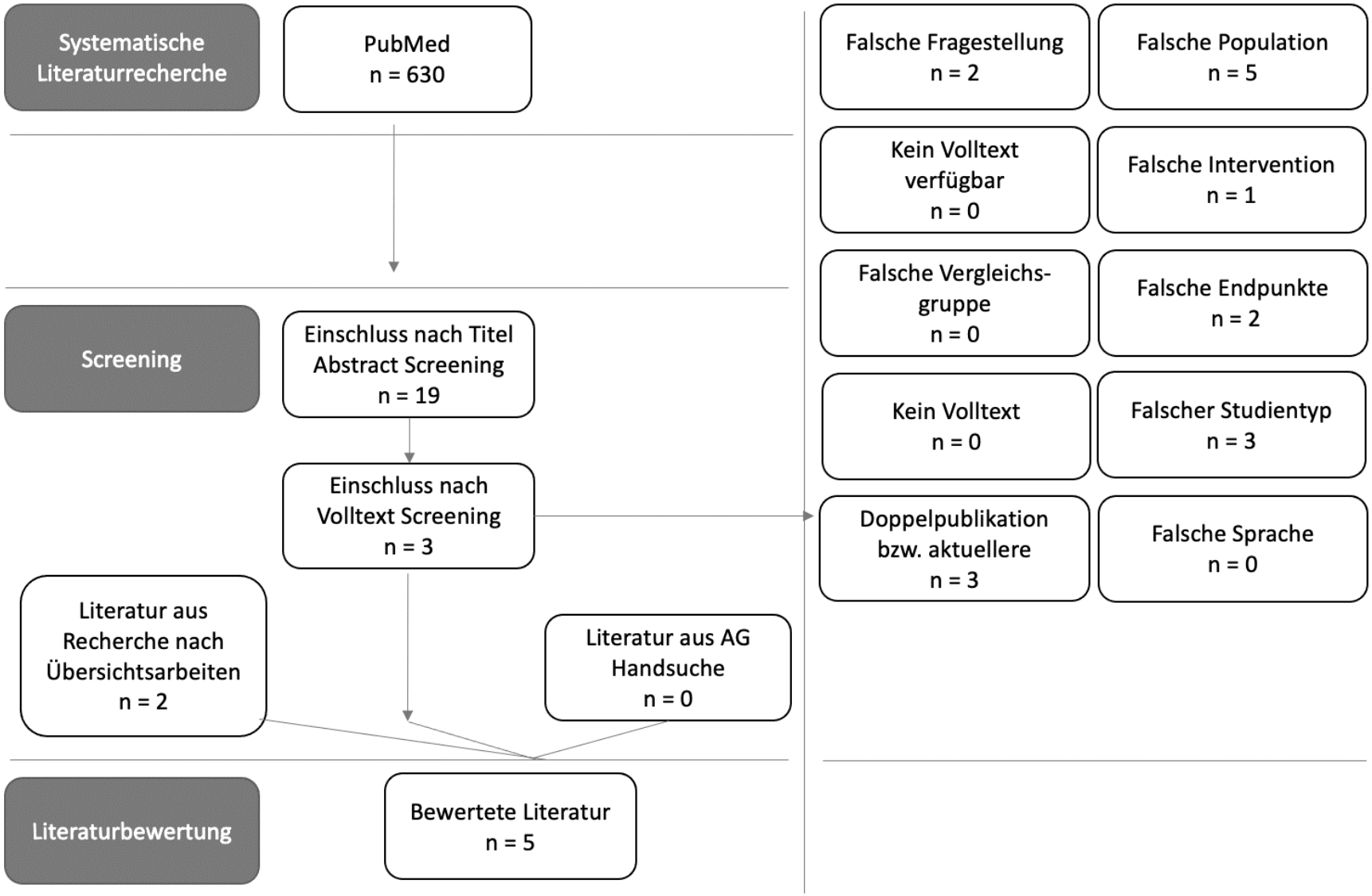
PICO 5.1

PICO 5.1 Recherche Pubmed ohne Beschränkung des Publikationstyps (18.07.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	Hepatitis, Autoimmune[Mesh] OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab]	11.914
#2	Liver Cirrhosis[Mesh] OR liver cirrhosis[tiab] OR Hepatic Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Hepatic[tiab] OR Cirrhosis, Liver[tiab] OR Fibrosis, Liver[tiab] OR Liver Fibrosis[tiab]	119.851
#3	Pregnancy[Mesh] OR Pregnan*[tiab] OR Gestation*[tiab] OR fertility[tiab] OR obstetric*[tiab] OR reproduction[tiab] OR maternit*[tiab] OR maternal[tiab] OR childbear*[tiab] OR child-bear*[tiab] OR gravidit*[tiab] OR parturient*[tiab] OR antenatal*[tiab] OR ante-natal*[tiab] OR antepartum[tiab] OR ante-partum[tiab] OR prenatal*[tiab] OR pre-natal*[tiab] OR intrapartum[tiab] OR intra-partum[tiab] OR perinatal*[tiab] OR peri-natal*[tiab]	1.484.348
Intervention		
#4	Azathioprine[Mesh] OR Azathioprin*[tiab]	24.491
Outcome		
#5	Premature Birth[Mesh] OR premature[tiab] OR preterm[tiab] OR pre-term[tiab] OR prematurit*[tiab] OR "Diabetes, Gestational"[Mesh] OR gestational diabetes[tiab] OR Diabetes, Pregnancy-Induced[tiab] OR Diabetes, Pregnancy Induced[tiab] OR Pregnancy-Induced Diabetes[tiab] OR Gestational Diabetes[tiab] OR Diabetes Mellitus, Gestational[tiab] OR Gestational Diabetes Mellitus[tiab] OR "Birth Weight"[Mesh] OR Birth Weight*[tiab] OR Weight, Birth[tiab] OR Weights, Birth[tiab] OR Birthweight*[tiab] OR birth-weight[tiab] OR "Abortion, Spontaneous"[Mesh] OR Abortions, Spontaneous[tiab] OR Spontaneous Abortion*[tiab] OR Early Pregnancy Loss*[tiab] OR Loss, Early Pregnancy[tiab] OR Losses, Early Pregnancy[tiab] OR Pregnancy Loss, Early[tiab] OR Pregnancy Losses, Early[tiab] OR Miscarriage*[tiab] OR Abortion, Tubal[tiab] OR Abortions, Tubal[tiab] OR Tubal Abortion*[tiab] OR abortion[tiab] OR aborted[tiab] OR "Teratogenesis"[Mesh] OR teratogen*[tiab]	408.492
#6	#1 AND #5	113
#7	#2 AND #5	399
#8	#4 AND #5	338
#9	#3 AND #4	935
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	1.483
Filter		

#9	Address[pt] OR "Autobiography"[pt] OR "Bibliography"[pt] OR "Biography"[pt] OR "Clinical Trial Protocol"[pt] OR "Clinical Trial, Phase I"[pt] OR "Clinical Trial, Veterinary"[pt] OR "Comment"[pt] OR "Congress"[pt] OR "Consensus Development Conference"[pt] OR "Consensus Development Conference, NIH"[pt] OR "Corrected and Republished Article"[pt] OR "Dataset"[pt] OR "Dictionary"[pt] OR "Directory"[pt] OR "Duplicate Publication"[pt] OR "Editorial"[pt] OR "Electronic Supplementary Materials"[pt] OR "English Abstract"[pt] OR "Festschrift"[pt] OR "Government Publication"[pt] OR "Guideline"[pt] OR "Historical Article"[pt] OR "Interactive Tutorial"[pt] OR "Interview"[pt] OR "Introductory Journal Article"[pt] OR "Lecture"[pt] OR "Legal Case"[pt] OR "Legislation"[pt] OR "Letter"[pt] OR "News"[pt] OR "Newspaper Article"[pt] OR "Observational Study, Veterinary"[pt] OR "Overall"[pt] OR "Patient Education Handout"[pt] OR "Periodical Index"[pt] OR "Personal Narrative"[pt] OR "Portrait"[pt] OR "Practice Guideline"[pt] OR "Preprint"[pt] OR "Published Erratum"[pt] OR "Research Support, American Recovery and Reinvestment Act"[pt] OR "Research Support, N.I.H., Extramural"[pt] OR "Research Support, N.I.H., Intramural"[pt] OR "Research Support, Non-U.S. Gov't"[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S."[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't, P.H.S."[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't"[pt] OR "Retracted Publication"[pt] OR "Retraction of Publication"[pt] OR "Scientific Integrity Review"[pt] OR "Technical Report"[pt] OR "Twin Study"[pt] OR "Validation Study"[pt] OR "Video-Audio Media"[pt] OR "Webcast"[pt]	14.121.721
#10	#8 NOT #9	1.005
#11	Abstract available, Deutsch und Englisch	816
#12	Publikationszeitraum 2012 - 2022	630

PICO 5.1


Systematische Literaturrecherche
PubMed n = 630
Falsche Fragestellung n = 2
Falsche Population n = 5
Kein Volltext verfügbar n = 0
Falsche Intervention n = 1
Falsche Vergleichs-gruppe n = 0
Falsche Endpunkte n = 2
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening n = 19
Kein Volltext n = 0
Falscher Studientyp n = 3
Einschluss nach Volltext Screening n = 3
Doppelpublikation bzw. aktuellere n = 3
Falsche Sprache n = 0
Literatur aus Recherche nach Übersichtsarbeiten n = 2
Literatur aus AG Handsuche n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur n = 5

PICO 5.1 Recherche Pubmed nach RCTs (15.12.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	Hepatitis, Autoimmune[Mesh] OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab] OR "Hepatitis, Chronic"[Mesh] OR Hepatitis, Chronic[tiab] OR Chronic Hepatitis[tiab] OR Cryptogenic Chronic Hepatitis[tiab] OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic[tiab] OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic[tiab] OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic[tiab] OR Hepatitis, Chronic Active[tiab] OR Chronic Active Hepatitis[tiab] OR Hepatitis, Chronic Persistent[tiab] OR Chronic Persistent Hepatitides[tiab] OR Chronic Persistent Hepatitis[tiab]	81.884
#2	Liver Cirrhosis[Mesh] OR liver cirrhosis[tiab] OR Hepatic Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Hepatic[tiab] OR Cirrhosis, Liver[tiab] OR Fibrosis, Liver[tiab] OR Liver Fibrosis[tiab]	122.100
#3	Pregnancy[Mesh] OR Pregnan*[tiab] OR Gestation*[tiab] OR fertility[tiab] OR obstetric*[tiab] OR reproduction[tiab] OR maternit*[tiab] OR maternal[tiab] OR childbear*[tiab] OR child-bear*[tiab] OR gravidit*[tiab] OR parturient*[tiab] OR antenatal*[tiab] OR ante-natal*[tiab] OR antepartum[tiab] OR ante-partum[tiab] OR prenatal*[tiab] OR pre-natal*[tiab] OR intrapartum[tiab] OR intra-partum[tiab] OR perinatal*[tiab] OR peri-natal*[tiab]	1.510.841
Intervention		
#4	Azathioprine[Mesh] OR Azathioprin*[tiab]	24.491
Outcome		
#5	Premature Birth[Mesh] OR premature[tiab] OR preterm[tiab] OR pre-term[tiab] OR prematurit*[tiab] OR "Diabetes, Gestational"[Mesh] OR gestational diabetes[tiab] OR Diabetes, Pregnancy-Induced[tiab] OR Diabetes, Pregnancy Induced[tiab] OR Pregnancy-Induced Diabetes[tiab] OR Gestational Diabetes[tiab] OR Diabetes Mellitus, Gestational[tiab] OR Gestational Diabetes Mellitus[tiab] OR "Birth Weight"[Mesh] OR Birth Weight*[tiab] OR Weight, Birth[tiab] OR Weights, Birth[tiab] OR Birthweight*[tiab] OR birth-weight[tiab] OR "Abortion, Spontaneous"[Mesh] OR Abortions, Spontaneous[tiab] OR Spontaneous Abortion*[tiab] OR Early Pregnancy Loss*[tiab] OR Loss, Early Pregnancy[tiab] OR Losses, Early Pregnancy[tiab] OR Pregnancy Loss, Early[tiab] OR Pregnancy Losses, Early[tiab] OR Miscarriage*[tiab] OR Abortion, Tubal[tiab] OR Abortions, Tubal[tiab] OR Tubal Abortion*[tiab] OR abortion[tiab] OR aborted[tiab] OR "Teratogenesis"[Mesh] OR teratogen*[tiab]	417.345
#6	#1 AND #5	433
#7	#2 AND #5	399
#8	#4 AND #5	338
#9	#3 AND #4	935
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	1.750
Filter		

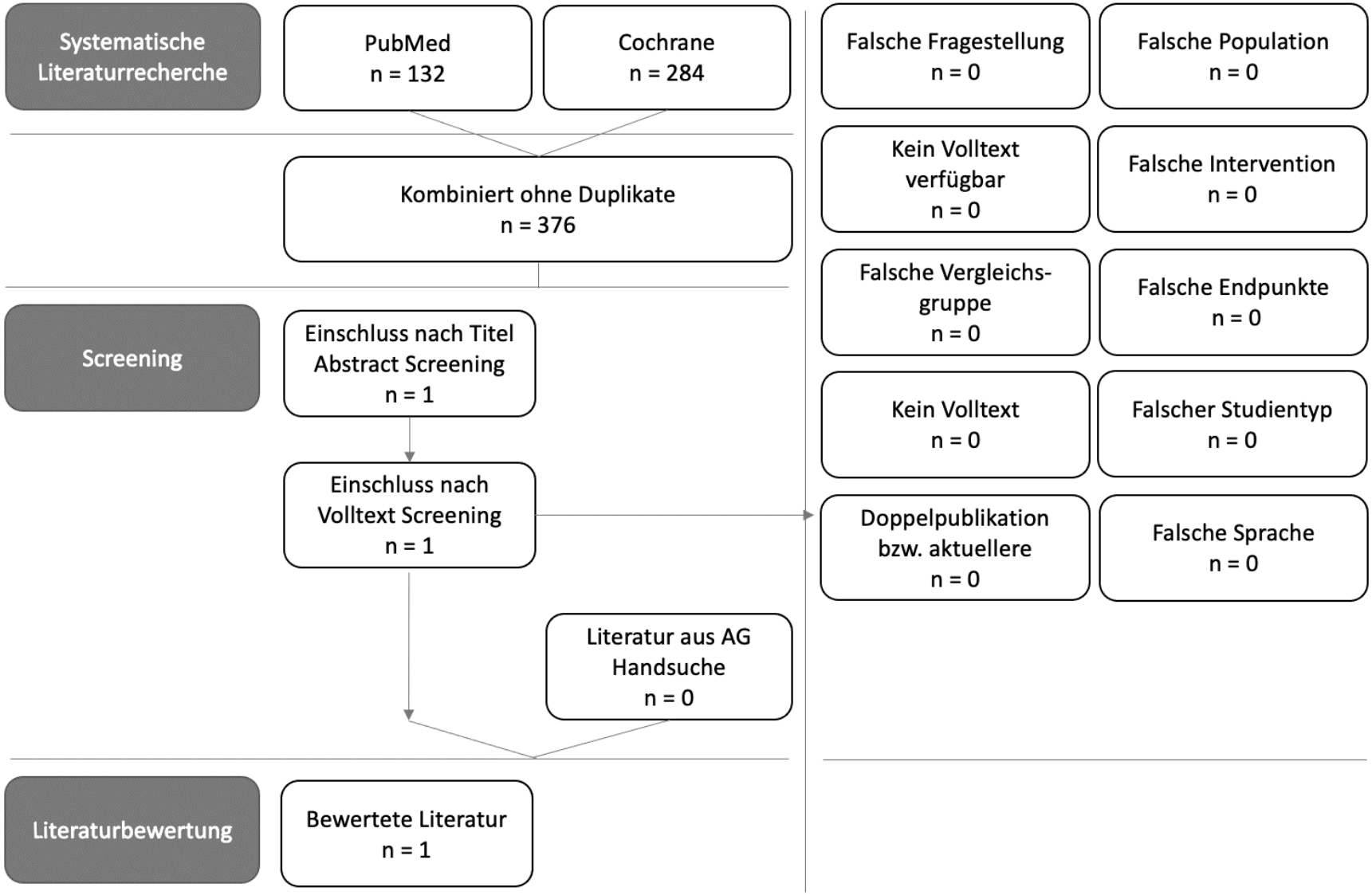
#11	"Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Double-Blind Method"[Mesh] OR ((randomised[tiab] OR randomized[tiab]) AND (trial[tiab] OR trials[tiab])) OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR doubled[tiab] OR triple[tiab] OR tripled[tiab] OR treble[tiab] OR treble[tiab]) AND (blind*[tiab] OR mask*[tiab])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab])	1.675.765
#12	#10 AND #11	156
#13	Abstract available, Deutsch und Englisch	132
#14	Publikationszeitraum 1970 - date of search	132

Recherche Cochrane nach RCTs (14.12.2022)

Search Name:	**AIH 5.1 Schwangerschaft**	
ID	**Search**	**Hits**
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	42
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis, Chronic] explode all trees	3975
#3	(Hepatitis, Autoimmune OR Autoimmune Hepatitides OR Hepatitides, Autoimmune OR Autoimmune Chronic Hepatitis OR Autoimmune Chronic Hepatitides OR Chronic Hepatitides, Autoimmune OR Chronic Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitides, Autoimmune Chronic OR Hepatitis, Autoimmune Chronic OR Autoimmune Hepatitis OR AIH OR Hepatitis, Chronic OR Chronic Hepatitis OR Cryptogenic Chronic Hepatitis OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic OR Hepatitis, Chronic Active OR Chronic Active Hepatitis OR Hepatitis, Chronic Persistent OR Chronic Persistent Hepatitides OR Chronic Persistent Hepatitis):ti,ab,kw	12642
#4	#1 OR #2 OR #3	12642
#5	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis] explode all trees	3501
#6	(liver cirrhosis OR Hepatic Cirrhosis OR Cirrhosis, Hepatic OR Cirrhosis, Liver OR Fibrosis, Liver OR Liver Fibrosis):ti,ab,kw	11739
#7	#5 OR #6	11739
#8	MeSH descriptor: [Pregnancy] explode all trees	28684
#9	(Pregnan* OR Gestation* OR fertility OR obstetric* OR reproduction OR maternit* OR maternal OR childbear* OR child-bear* OR gravidit* OR parturient* OR antenatal* OR ante-natal* OR antepartum OR ante-partum OR prenatal* OR pre-natal* OR intrapartum OR intra-partum OR perinatal* OR peri-natal*):ti,ab,kw	112976
#10	#8 OR #9	113159
#11	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1330
#12	(azathioprin*):ti,ab,kw	3462
#13	#11 OR #12	3462
#14	MeSH descriptor: [Premature Birth] explode all trees	2035

#15	MeSH descriptor: [Diabetes, Gestational] explode all trees	1360
#16	MeSH descriptor: [Birth Weight] 5 tree(s) exploded	2086
#17	MeSH descriptor: [Abortion, Spontaneous] explode all trees	1182
#18	MeSH descriptor: [Teratogenesis] explode all trees	0
#19	(Premature Birth OR premature OR preterm OR pre-term OR prematurit* OR Diabetes, Gestational OR gestational diabetes OR Diabetes, Pregnancy-Induced OR Diabetes, Pregnancy Induced OR Pregnancy-Induced Diabetes OR Gestational Diabetes OR Diabetes Mellitus, Gestational OR Gestational Diabetes Mellitus OR Birth Weight* OR Weight, Birth OR Weights, Birth OR Birthweight* OR birth-weight OR Abortion, Spontaneous OR Abortions, Spontaneous OR Spontaneous Abortion* OR Early Pregnancy Loss* OR Loss, Early Pregnancy OR Losses, Early Pregnancy OR Pregnancy Loss, Early OR Pregnancy Losses, Early OR Miscarriage* OR Abortion, Tubal OR Abortions, Tubal OR Tubal Abortion* OR abortion OR aborted OR Teratogenesis OR teratogen*):ti,ab,kw	50033
#20	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	50077
#21	#4 AND #20	100
#22	#7 AND #20	89
#23	#13 AND #20	36
#24	#10 AND #13	100
#25	#21 OR #22 OR #23 OR #24	291
#26	#25 with Publication Year from 1970 to present, in Trials	284

PICO 5.1 RCT

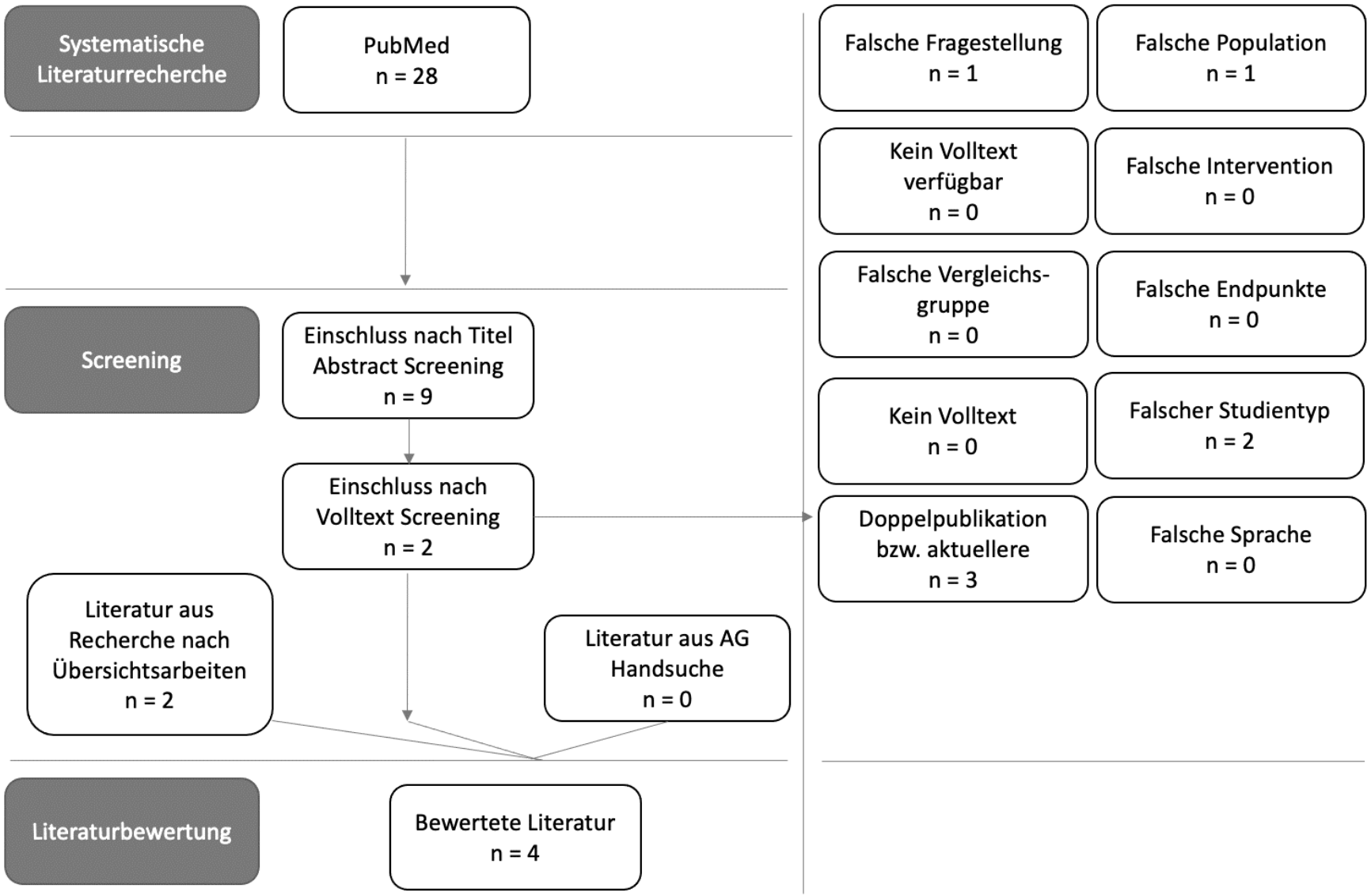

Systematische Literaturrecherche
PubMed n = 132
Cochrane n = 284
Kombiniert ohne Duplikate n = 376
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening n = 1
Einschluss nach Volltext Screening n = 1
Literatur aus AG Handsuche n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur n = 1
Falsche Fragestellung n = 0
Falsche Population n = 0
Kein Volltext verfügbar n = 0
Falsche Intervention n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe n = 0
Falsche Endpunkte n = 0
Kein Volltext n = 0
Falscher Studientyp n = 0
Doppelpublikation bzw. aktuellere n = 0
Falsche Sprache n = 0

PICO 5.2

PICO 5.2 Recherche Pubmed ohne Beschränkung des Publikationstyps (18.07.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	Liver Cirrhosis[Mesh] OR liver cirrhosis[tiab] OR Hepatic Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Hepatic[tiab] OR Cirrhosis, Liver[tiab] OR Fibrosis, Liver[tiab] OR Liver Fibrosis[tiab]	119.851
#2	Cesarean Section[Mesh] OR Cesarean Section*[tiab] OR Delivery, Abdominal[tiab] OR Abdominal Deliveries[tiab] OR Deliveries, Abdominal[tiab] OR Caesarean Section[tiab] OR Caesarean Sections[tiab] OR Abdominal Delivery[tiab] OR C-Section*[tiab] OR C Section*[tiab] OR Postcesarean Section[tiab] OR caesarean*[tiab] or cesarean*[tiab]	82.714
Intervention		
#3	#1 AND #2	66
Outcome		
#4	Abstract available, Deutsch und Englisch	42
#5	Publikationszeitraum 2012 - 2022	28

PICO 5.2


Systematische Literaturrecherche
PubMed n = 28
Falsche Fragestellung n = 1
Falsche Population n = 1
Kein Volltext verfügbar n = 0
Falsche Intervention n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe n = 0
Falsche Endpunkte n = 0
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening n = 9
Kein Volltext n = 0
Falscher Studientyp n = 2
Einschluss nach Volltext Screening n = 2
Doppelpublikation bzw. aktuellere n = 3
Falsche Sprache n = 0
Literatur aus Recherche nach Übersichtsarbeiten n = 2
Literatur aus AG Handsuche n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur n = 4

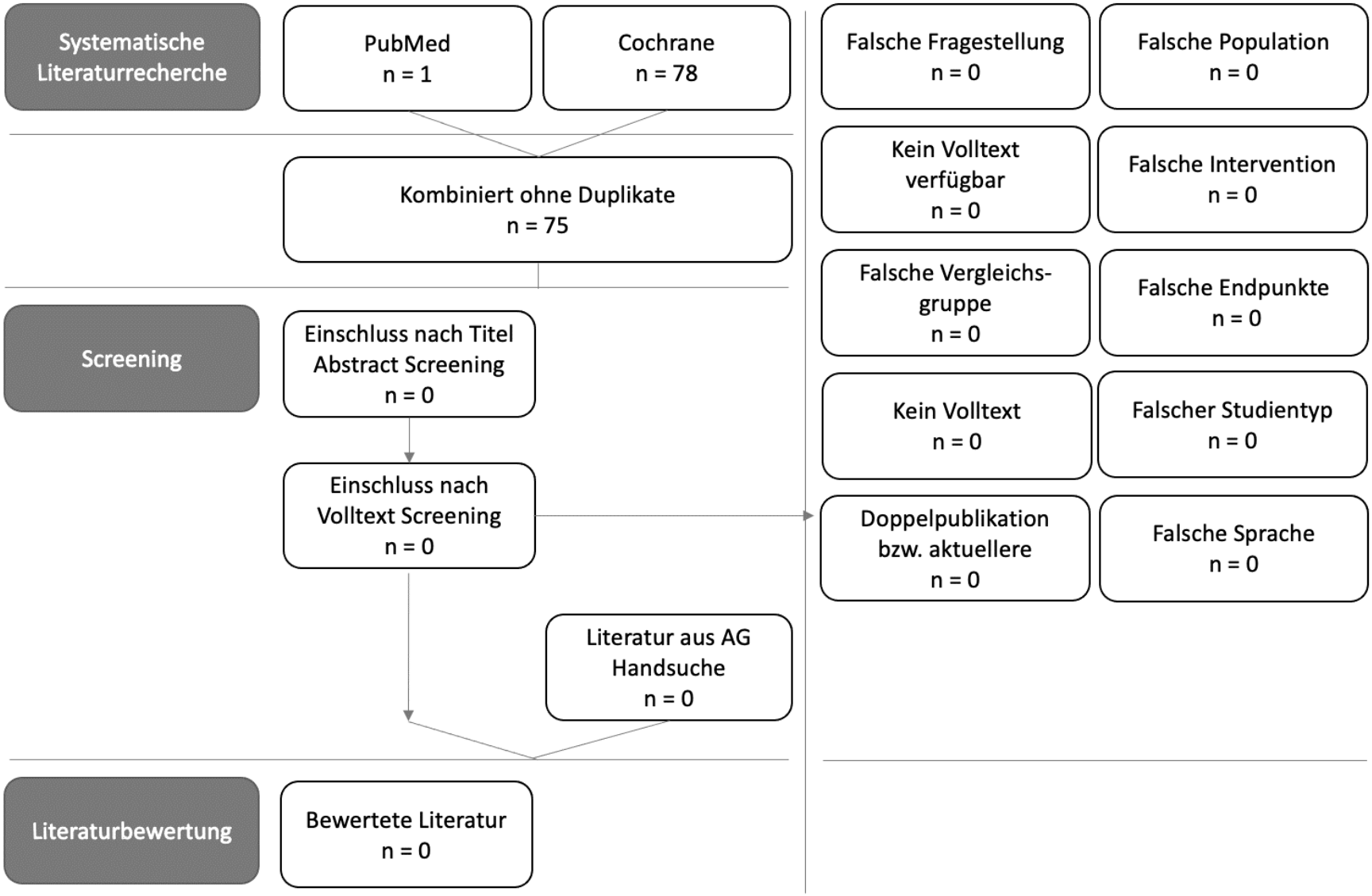
PICO 5.2 Recherche Pubmed nach RCTs (14.12.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	Liver Cirrhosis[Mesh] OR liver cirrhosis[tiab] OR Hepatic Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Hepatic[tiab] OR Cirrhosis, Liver[tiab] OR Fibrosis, Liver[tiab] OR Liver Fibrosis[tiab]	122.100
#2	Cesarean Section[Mesh] OR Cesarean Section*[tiab] OR Delivery, Abdominal[tiab] OR Abdominal Deliveries[tiab] OR Deliveries, Abdominal[tiab] OR Caesarean Section[tiab] OR Caesarean Sections[tiab] OR Abdominal Delivery[tiab] OR C-Section*[tiab] OR C Section*[tiab] OR Postcesarean Section[tiab] OR caesarean*[tiab] or cesarean*[tiab]	84.387
Intervention		
#3	#1 AND #2	66
Outcome		
#4	"Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR “Double-Blind Method”[Mesh] OR ((randomised[tiab] OR randomized[tiab]) AND (trial[tiab] OR trials[tiab])) OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR doubled[tiab] OR triple[tiab] OR tripled[tiab] OR treble[tiab] OR treble[tiab]) AND (blind*[tiab] OR mask*[tiab])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab])	1.675.765
#5	#10 AND #11	1
#6	Abstract available, Deutsch und Englisch	1
#7	Publikationszeitraum 1970 - date of search	1

PICO 5.2 Recherche Cochrane nach RCTs (14.12.2022)

Search Name:	AIH 5.2 Schwangerschaft	
ID	**Search**	**Hits**
#1	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis] explode all trees	3501
#2	(liver cirrhosis OR Hepatic Cirrhosis OR Cirrhosis, Hepatic OR Cirrhosis, Liver OR Fibrosis, Liver OR Liver Fibrosis):ti,ab,kw	11739
#3	#1 OR #2	11739
#4	MeSH descriptor: [Cesarean Section] explode all trees	3849
#5	(Cesarean Section* OR Delivery, Abdominal OR Abdominal Deliveries OR Deliveries, Abdominal OR Caesarean Section OR Caesarean Sections OR Abdominal Delivery OR C-Section* OR C Section* OR Postcesarean Section OR caesarean* or cesarean*):ti,ab,kw	20912
#6	#4 OR #5	20912
#7	#3 AND #6	79
#8	#7 with Publication Year from 1970 to present, in Trials	78

PICO 5.2 RCT

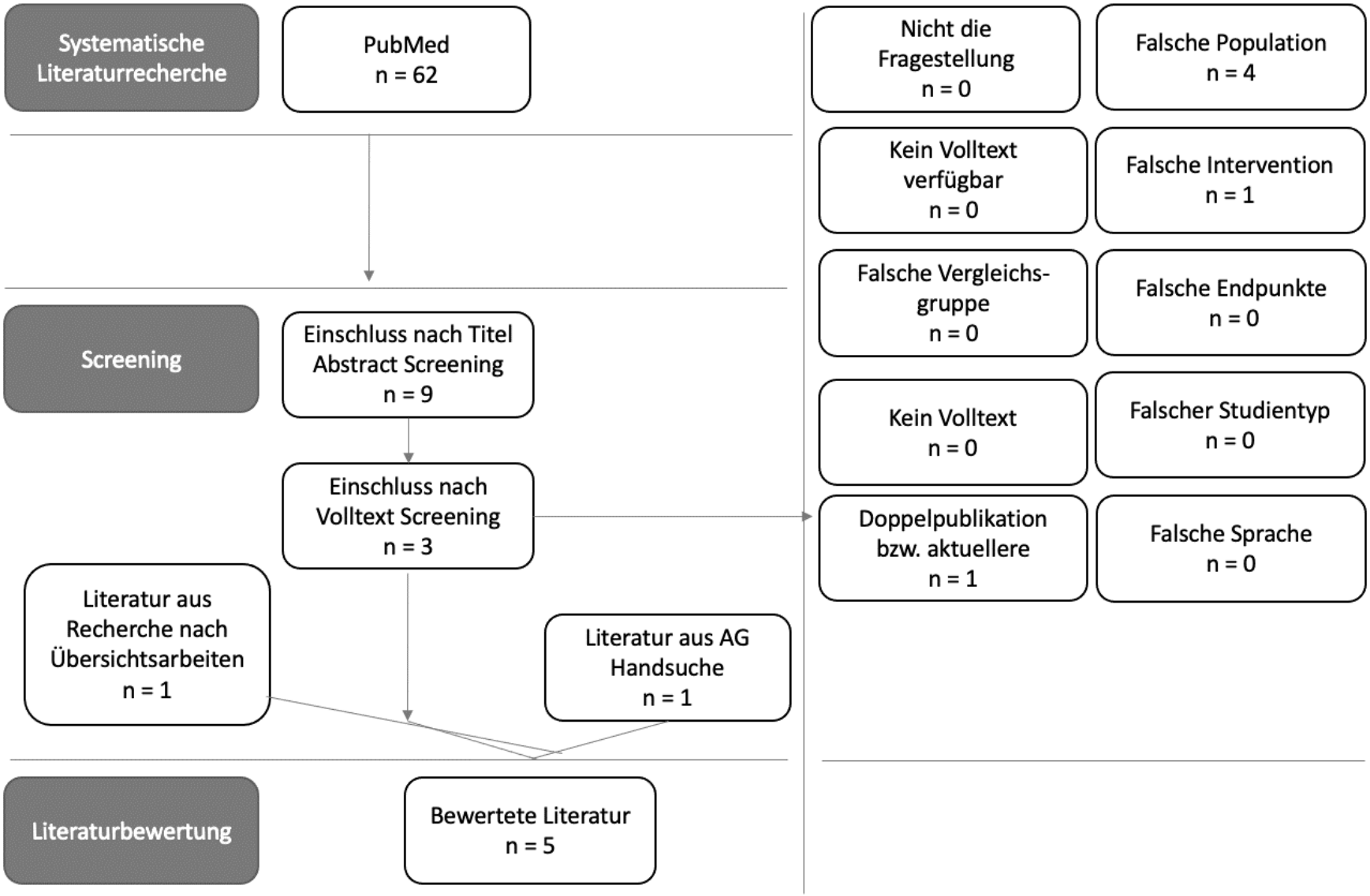

Systematische Literaturrecherche
PubMed n = 1
Cochrane n = 78
Kombiniert ohne Duplikate n = 75
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening n = 0
Einschluss nach Volltext Screening n = 0
Literatur aus AG Handsuche n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur n = 0
Falsche Fragestellung n = 0
Falsche Population n = 0
Kein Volltext verfügbar n = 0
Falsche Intervention n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe n = 0
Falsche Endpunkte n = 0
Kein Volltext n = 0
Falscher Studientyp n = 0
Doppelpublikation bzw. aktuellere n = 0
Falsche Sprache n = 0

PICO 5.3

PICO 5.3 Recherche Pubmed ohne Beschränkung des Publikationstyps (18.07.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	"Cholangitis, Sclerosing"[Mesh] OR Cholangitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangiitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangiitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangiitides[tiab] OR Sclerosing Cholangiitis[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangitides, Primary Sclerosing[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitides, Primary[tiab] OR Sclerosing Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Primary Sclerosing[tiab] OR PSC[tiab]	24.557
#2	Liver Cirrhosis, Biliary[Mesh] OR Liver Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary liver cirrhosis[tiab] OR Liver Cirrhoses, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary 1[tiab] OR Liver Cirrhosis, Obstructive[tiab] OR Obstructive Liver Cirrhosis[tiab] OR Primary Biliary Cholangitis[tiab] OR Biliary Cholangitides, Primary[tiab] OR Biliary Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitides, Primary Biliary[tiab] OR Cholangitis, Primary Biliary[tiab] OR Primary Biliary Cholangitides[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive[tiab] OR Primary Biliary Cirrhosis[tiab] OR PBC[tiab]	19.289
#3	Pregnancy[Mesh] OR Pregnan*[tiab] OR Gestation*[tiab] OR fertility[tiab] OR obstetric*[tiab] OR reproduction[tiab] OR maternit*[tiab] OR maternal[tiab] OR childbear*[tiab] OR child-bear*[tiab] OR gravidit*[tiab] OR parturient*[tiab] OR antenatal*[tiab] OR ante-natal*[tiab] OR antepartum[tiab] OR ante-partum[tiab] OR prenatal*[tiab] OR pre-natal*[tiab] OR intrapartum[tiab] OR intra-partum[tiab] OR perinatal*[tiab] OR peri-natal*[tiab]	1.484.348
#4	#1 OR #2	40.549
#5	#3 AND #4	865
Intervention		
#6	Ursodeoxycholic Acid[Mesh] OR Ursodeoxycholic Acid[tiab] OR Acid, Ursodeoxycholic[tiab] OR Ursacholic Acid[tiab] OR Acid, Ursacholic[tiab] OR 3 alpha,7 beta-Dihydroxy-5 beta-cholan-24-oic Acid[tiab] OR 3 alpha,7 beta Dihydroxy 5 beta cholan 24 oic Acid[tiab] OR Ursodiol[tiab] OR Deoxyursocholic Acid[tiab] OR Acid, Deoxyursocholic[tiab] OR Ursolvan[tiab] OR Delursan[tiab] OR Destolit[tiab] OR Sodium Ursodeoxycholate[tiab] OR Ursodeoxycholate, Sodium[tiab] OR Urdox[tiab] OR Urso[tiab] OR Urso Heumann[tiab] OR Ursobilane[tiab] OR Ursochol[tiab] OR Ursofalk[tiab] OR Ursogal[tiab] OR Ursolite[tiab] OR Cholit-Ursan[tiab] OR Cholofalk[tiab] OR UDCA[tiab] OR ursodiol[tiab] OR UDCS[tiab]	1.776.942
Filter		
#7	#5 AND #6	152
#8	Abstract available, Deutsch und Englisch	136
#9	Publikationszeitraum 2012 - 2022	62

PICO 5.3


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 62
Nicht die Fragestellung
n = 0
Falsche Population
n = 4
Kein Volltext verfügbar
n = 0
Falsche Intervention
n = 1
Falsche Vergleichs-gruppe
n = 0
Falsche Endpunkte
n = 0
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening
n = 9
Kein Volltext
n = 0
Falscher Studientyp
n = 0
Einschluss nach Volltext Screening
n = 3
Doppelpublikation bzw. aktuellere
n = 1
Falsche Sprache
n = 0
Literatur aus Recherche nach Übersichtsarbeiten
n = 1
Literatur aus AG Handsuche
n = 1
Literaturbewertung
Bewertete Literatur
n = 5

PICO 5.3 Recherche Pubmed nach RCTs (15.12.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	"Cholangitis, Sclerosing"[Mesh] OR Cholangitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangiitis, Sclerosing[tiab] OR Cholangiitides, Sclerosing[tiab] OR Sclerosing Cholangiitides[tiab] OR Sclerosing Cholangiitis[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitis[tiab] OR Cholangitides, Primary Sclerosing[tiab] OR Primary Sclerosing Cholangitides[tiab] OR Sclerosing Cholangitides, Primary[tiab] OR Sclerosing Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Primary Sclerosing[tiab] OR PSC[tiab]	25.086
#2	Liver Cirrhosis, Biliary[Mesh] OR Liver Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary liver cirrhosis[tiab] OR Liver Cirrhoses, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary 1[tiab] OR Liver Cirrhosis, Obstructive[tiab] OR Obstructive Liver Cirrhosis[tiab] OR Primary Biliary Cholangitis[tiab] OR Biliary Cholangitides, Primary[tiab] OR Biliary Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitides, Primary Biliary[tiab] OR Cholangitis, Primary Biliary[tiab] OR Primary Biliary Cholangitides[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive[tiab] OR Primary Biliary Cirrhosis[tiab] OR PBC[tiab]	19.689
#3	Pregnancy[Mesh] OR Pregnan*[tiab] OR Gestation*[tiab] OR fertility[tiab] OR obstetric*[tiab] OR reproduction[tiab] OR maternit*[tiab] OR maternal[tiab] OR childbear*[tiab] OR child-bear*[tiab] OR gravidit*[tiab] OR parturient*[tiab] OR antenatal*[tiab] OR ante-natal*[tiab] OR antepartum[tiab] OR ante-partum[tiab] OR prenatal*[tiab] OR pre-natal*[tiab] OR intrapartum[tiab] OR intra-partum[tiab] OR perinatal*[tiab] OR peri-natal*[tiab]	1.510.841
#4	#1 OR #2	41.405
#5	#3 AND #4	884
Intervention		
#6	Ursodeoxycholic Acid[Mesh] OR Ursodeoxycholic Acid[tiab] OR Acid, Ursodeoxycholic[tiab] OR Ursacholic Acid[tiab] OR Acid, Ursacholic[tiab] OR 3 alpha,7 beta-Dihydroxy-5 beta-cholan-24-oic Acid[tiab] OR 3 alpha,7 beta Dihydroxy 5 beta cholan 24 oic Acid[tiab] OR Ursodiol[tiab] OR Deoxyursocholic Acid[tiab] OR Acid, Deoxyursocholic[tiab] OR Ursolvan[tiab] OR Delursan[tiab] OR Destolit[tiab] OR Sodium Ursodeoxycholate[tiab] OR Ursodeoxycholate, Sodium[tiab] OR Urdox[tiab] OR Urso[tiab] OR Urso Heumann[tiab] OR Ursobilane[tiab] OR Ursochol[tiab] OR Ursofalk[tiab] OR Ursogal[tiab] OR Ursolite[tiab] OR Cholit-Ursan[tiab] OR Cholofalk[tiab] OR UDCA[tiab] OR ursodiol[tiab] OR UDCS[tiab]	1.812.334
#7	#5 AND #6	155
Filter		

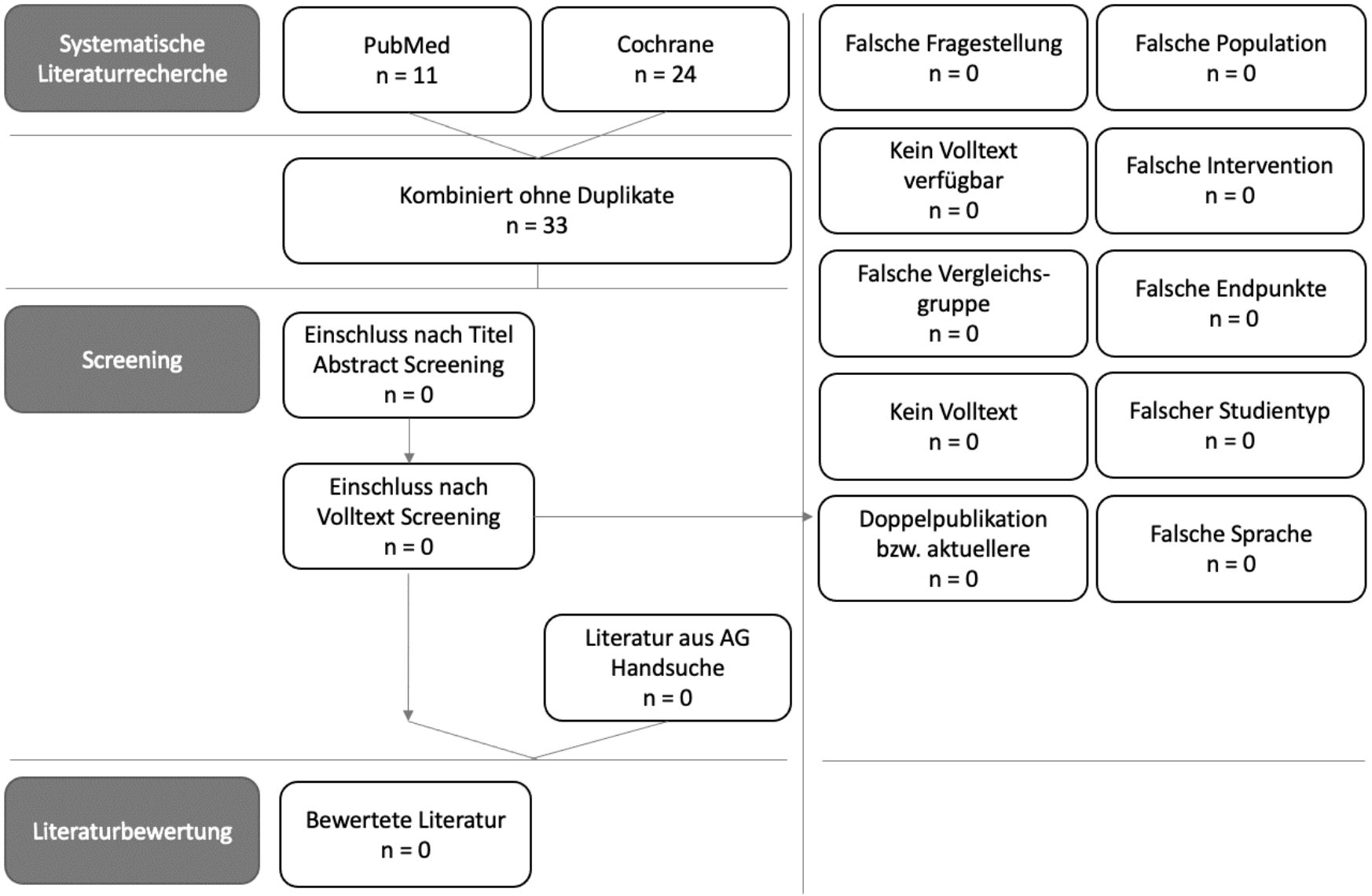
#8	"Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR “Double-Blind Method”[Mesh] OR ((randomised[tiab] OR randomized[tiab]) AND (trial[tiab] OR trials[tiab])) OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR doubled[tiab] OR triple[tiab] OR tripled[tiab] OR treble[tiab] OR treble[tiab]) AND (blind*[tiab] OR mask*[tiab])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab])	1.675.765
#9	#7 AND #8	11
#10	Abstract available, Deutsch und Englisch	11
#11	Publikationszeitraum 1970 - date of search	11

PICO 5.3 Recherche Cochrane nach RCTs (14.12.2022)

Search Name:	**AIH 5.3 Schwangerschaft**	
ID	**Search**	**Hits**
#1	MeSH descriptor: [Cholangitis, Sclerosing] explode all trees	126
#2	(Cholangitis, Sclerosing OR Cholangitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangitides OR Sclerosing Cholangitis OR Cholangiitis, Sclerosing OR Cholangiitides, Sclerosing OR Sclerosing Cholangiitides OR Sclerosing Cholangiitis OR Primary Sclerosing Cholangitis OR Cholangitides, Primary Sclerosing OR Primary Sclerosing Cholangitides OR Sclerosing Cholangitides, Primary OR Sclerosing Cholangitis, Primary OR Cholangitis, Primary Sclerosing OR PSC):ti,ab,kw	747
#3	#1 OR #2	747
#4	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	359
#5	(Liver Cirrhosis, Biliary OR Biliary liver cirrhosis OR Liver Cirrhoses, Biliary OR Biliary Cirrhosis OR Cirrhosis, Biliary OR Biliary Cirrhosis, Primary 1 OR Liver Cirrhosis, Obstructive OR Obstructive Liver Cirrhosis OR Primary Biliary Cholangitis OR Biliary Cholangitides, Primary OR Biliary Cholangitis, Primary OR Cholangitides, Primary Biliary OR Cholangitis, Primary Biliary OR Primary Biliary Cholangitides OR Biliary Cirrhosis, Primary OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive OR Primary Biliary Cirrhosis OR PBC):ti,ab,kw	1760
#6	#4 OR #5	1760
#7	#3 OR #6	2363
#8	MeSH descriptor: [Pregnancy] explode all trees	28684
#9	(Pregnan* OR Gestation* OR fertility OR obstetric* OR reproduction OR maternit* OR maternal OR childbear* OR child-bear* OR gravidit* OR parturient* OR antenatal* OR ante-natal* OR antepartum OR ante-partum OR prenatal* OR pre-natal* OR intrapartum OR intra-partum OR perinatal* OR peri-natal*):ti,ab,kw	112976
#10	#8 OR #9	113159
#11	#7 AND #10	94

#12	MeSH descriptor: [Ursodeoxycholic Acid] explode all trees	628
#13	(Ursodeoxycholic Acid OR Acid, Ursodeoxycholic OR Ursacholic Acid OR Acid, Ursacholic OR Ursodiol OR Deoxyursocholic Acid OR Acid, Deoxyursocholic OR Ursolvan OR Delursan OR Destolit OR Sodium Ursodeoxycholate OR Ursodeoxycholate, Sodium OR Urdox OR Urso OR Urso Heumann OR Ursobilane OR Ursochol OR Ursofalk OR Ursogal OR Ursolite OR Cholit-Ursan OR Cholofalk OR UDCA OR ursodiol OR UDCS):ti,ab,kw	1684
#14	#12 OR #13	1684
#15	#11 AND #14	24
#16	#15 with Publication Year from 1970 to present, in Trials	24

PICO 5.3 RCT


Systematische Literaturrecherche
PubMed n = 11
Cochrane n = 24
Kombiniert ohne Duplikate n = 33
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening n = 0
Einschluss nach Volltext Screening n = 0
Literatur aus AG Handsuche n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur n = 0
Falsche Fragestellung n = 0
Falsche Population n = 0
Kein Volltext verfügbar n = 0
Falsche Intervention n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe n = 0
Falsche Endpunkte n = 0
Kein Volltext n = 0
Falscher Studientyp n = 0
Doppelpublikation bzw. aktuellere n = 0
Falsche Sprache n = 0

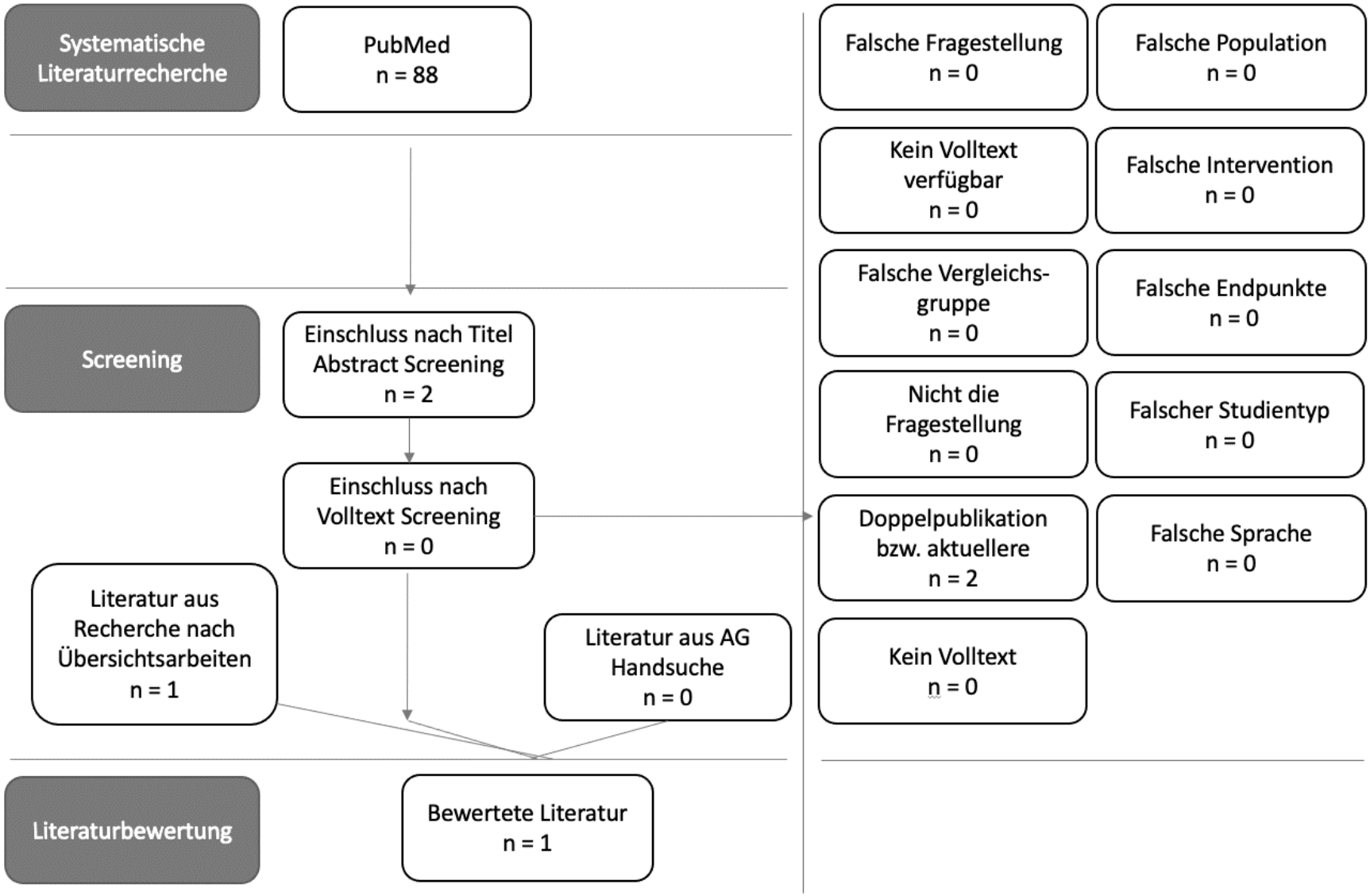
PICO 6.1

PICO 6.1 Recherche Pubmed ohne Beschränkung des Publikationstyps (18.07.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	Liver Cirrhosis, Biliary[Mesh] OR Liver Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary liver cirrhosis[tiab] OR Liver Cirrhoses, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary 1[tiab] OR Liver Cirrhosis, Obstructive[tiab] OR Obstructive Liver Cirrhosis[tiab] OR Primary Biliary Cholangitis[tiab] OR Biliary Cholangitides, Primary[tiab] OR Biliary Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitides, Primary Biliary[tiab] OR Cholangitis, Primary Biliary[tiab] OR Primary Biliary Cholangitides[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive[tiab] OR Primary Biliary Cirrhosis[tiab] OR PBC[tiab]	19.291
Intervention		
#2	Liver Transplantation[Mesh] OR Liver Transplantation[tiab] OR Grafting, Liver[tiab] OR Liver Grafting[tiab] OR Transplantation, Liver[tiab] OR Liver Transplantations[tiab] OR Liver Transplant[tiab] OR Liver Transplants[tiab] OR Transplant, Liver[tiab] OR Hepatic Transplantation[tiab] OR Hepatic Transplantations[tiab] OR Transplantation, Hepatic[tiab] OR ((Liver[Mesh] OR liver*[tiab] OR hepat*[tiab]) AND ("Transplants"[Mesh] OR Transplant*[tiab] OR graft*[tiab]))	117.685
#3	"Ursodeoxycholic Acid"[Mesh] OR Ursodeoxycholic Acid[tiab] OR Acid, Ursodeoxycholic[tiab] OR Ursacholic Acid[tiab] OR Acid, Ursacholic[tiab] OR Ursodiol[tiab] OR Deoxyursocholic Acid[tiab] OR Acid, Deoxyursocholic[tiab] OR Ursolvan[tiab] OR Delursan[tiab] OR Destolit[tiab] OR Sodium Ursodeoxycholate[tiab] OR Ursodeoxycholate, Sodium[tiab] OR Urdox[tiab] OR Urso[tiab] OR Urso Heumann[tiab] OR Ursobilane[tiab] OR Ursochol[tiab] OR Ursofalk[tiab] OR Ursogal[tiab] OR Ursolite[tiab] OR Cholit-Ursan[tiab] OR Cholofalk[tiab] OR UDCA[tiab]	1.777.124
#4	#1 AND #2 AND #3	640
Filter		

#5	Address[pt] OR "Autobiography"[pt] OR "Bibliography"[pt] OR "Biography"[pt] OR "Clinical Trial Protocol"[pt] OR "Clinical Trial, Phase I"[pt] OR "Clinical Trial, Veterinary"[pt] OR "Comment"[pt] OR "Congress"[pt] OR "Consensus Development Conference"[pt] OR "Consensus Development Conference, NIH"[pt] OR "Corrected and Republished Article"[pt] OR "Dataset"[pt] OR "Dictionary"[pt] OR "Directory"[pt] OR "Duplicate Publication"[pt] OR "Editorial"[pt] OR "Electronic Supplementary Materials"[pt] OR "English Abstract"[pt] OR "Festschrift"[pt] OR "Government Publication"[pt] OR "Guideline"[pt] OR "Historical Article"[pt] OR "Interactive Tutorial"[pt] OR "Interview"[pt] OR "Introductory Journal Article"[pt] OR "Lecture"[pt] OR "Legal Case"[pt] OR "Legislation"[pt] OR "Letter"[pt] OR "News"[pt] OR "Newspaper Article"[pt] OR "Observational Study, Veterinary"[pt] OR "Overall"[pt] OR "Patient Education Handout"[pt] OR "Periodical Index"[pt] OR "Personal Narrative"[pt] OR "Portrait"[pt] OR "Practice Guideline"[pt] OR "Preprint"[pt] OR "Published Erratum"[pt] OR "Research Support, American Recovery and Reinvestment Act"[pt] OR "Research Support, N.I.H., Extramural"[pt] OR "Research Support, N.I.H., Intramural"[pt] OR "Research Support, Non-U.S. Gov't"[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S."[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't, P.H.S."[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't"[pt] OR "Retracted Publication"[pt] OR "Retraction of Publication"[pt] OR "Scientific Integrity Review"[pt] OR "Technical Report"[pt] OR "Twin Study"[pt] OR "Validation Study"[pt] OR "Video-Audio Media"[pt] OR "Webcast"[pt]	14.146.975
#6	#4 NOT #5	435
#7	Abstract available, Deutsch und Englisch	402
#8	Publikationszeitraum Dezember 2018 - heute	88

PICO 6.1


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 88
Falsche Fragestellung
n = 0
Falsche Population
n = 0
Kein Volltext verfügbar
n = 0
Falsche Intervention
n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe
n = 0
Falsche Endpunkte
n = 0
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening
n = 2
Nicht die Fragestellung
n = 0
Falscher Studientyp
n = 0
Einschluss nach Volltext Screening
n = 0
Doppelpublikation bzw. aktuellere
n = 2
Falsche Sprache
n = 0
Literatur aus Recherche nach Übersichtsarbeiten
n = 1
Literatur aus AG Handsuche
n = 0
Kein Volltext
n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur
n = 1

PICO 6.1 Recherche Pubmed nach RCTs (15.12.2022)

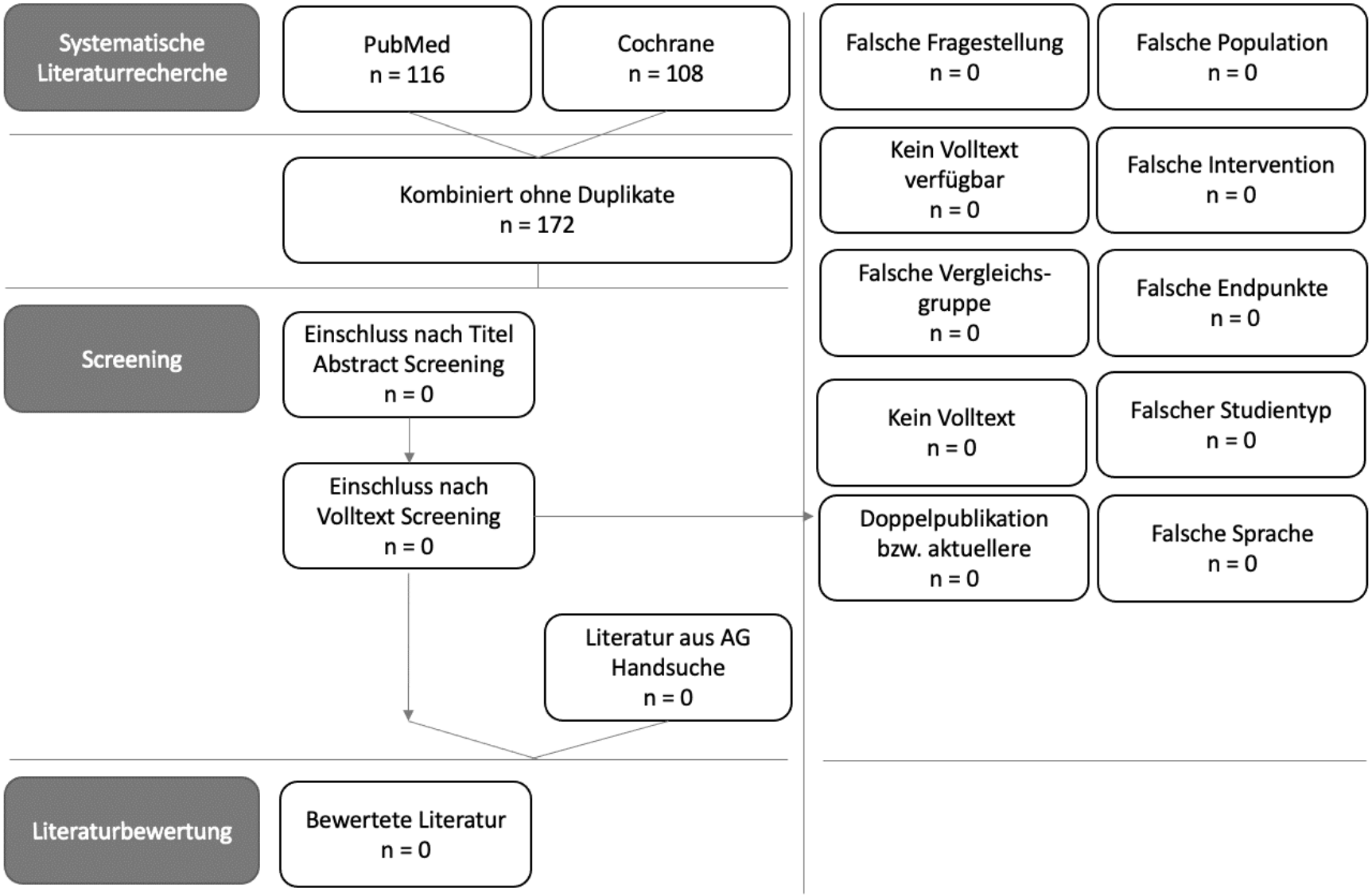
Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	Liver Cirrhosis, Biliary[Mesh] OR Liver Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary liver cirrhosis[tiab] OR Liver Cirrhoses, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis[tiab] OR Cirrhosis, Biliary[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary 1[tiab] OR Liver Cirrhosis, Obstructive[tiab] OR Obstructive Liver Cirrhosis[tiab] OR Primary Biliary Cholangitis[tiab] OR Biliary Cholangitides, Primary[tiab] OR Biliary Cholangitis, Primary[tiab] OR Cholangitides, Primary Biliary[tiab] OR Cholangitis, Primary Biliary[tiab] OR Primary Biliary Cholangitides[tiab] OR Biliary Cirrhosis, Primary[tiab] OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive[tiab] OR Primary Biliary Cirrhosis[tiab] OR PBC[tiab]	19.698
Intervention		
#2	Liver Transplantation[Mesh] OR Liver Transplantation[tiab] OR Grafting, Liver[tiab] OR Liver Grafting[tiab] OR Transplantation, Liver[tiab] OR Liver Transplantations[tiab] OR Liver Transplant[tiab] OR Liver Transplants[tiab] OR Transplant, Liver[tiab] OR Hepatic Transplantation[tiab] OR Hepatic Transplantations[tiab] OR Transplantation, Hepatic[tiab] OR ((Liver[Mesh] OR liver*[tiab] OR hepat*[tiab]) AND ("Transplants"[Mesh] OR Transplant*[tiab] OR graft*[tiab]))	119.931
#3	"Ursodeoxycholic Acid"[Mesh] OR Ursodeoxycholic Acid[tiab] OR Acid, Ursodeoxycholic[tiab] OR Ursacholic Acid[tiab] OR Acid, Ursacholic[tiab] OR Ursodiol[tiab] OR Deoxyursocholic Acid[tiab] OR Acid, Deoxyursocholic[tiab] OR Ursolvan[tiab] OR Delursan[tiab] OR Destolit[tiab] OR Sodium Ursodeoxycholate[tiab] OR Ursodeoxycholate, Sodium[tiab] OR Urdox[tiab] OR Urso[tiab] OR Urso Heumann[tiab] OR Ursobilane[tiab] OR Ursochol[tiab] OR Ursofalk[tiab] OR Ursogal[tiab] OR Ursolite[tiab] OR Cholit-Ursan[tiab] OR Cholofalk[tiab] OR UDCA[tiab]	1.812.288
#4	#1 AND #2 AND #3	664
Filter		
#5	"Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR “Double-Blind Method”[Mesh] OR ((randomised[tiab] OR randomized[tiab]) AND (trial[tiab] OR trials[tiab])) OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR doubled[tiab] OR triple[tiab] OR tripled[tiab] OR treble[tiab] OR treble[tiab]) AND (blind*[tiab] OR mask*[tiab])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab])	1.675.765
#6	#4 AND #5	123
#7	Abstract available, Deutsch und Englisch	116
#8	Publikationszeitraum 1970 - date of search	116

PICO 6.2 Recherche Cochrane nach RCTs (14.12.2022)

Search Name:	AIH 6.1 Lebertransplantation	

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	359
#2	(Liver Cirrhosis, Biliary OR Liver Cirrhosis, Biliary OR Biliary liver cirrhosis OR Liver Cirrhoses, Biliary OR Biliary Cirrhosis OR Cirrhosis, Biliary OR Biliary Cirrhosis, Primary 1 OR Liver Cirrhosis, Obstructive OR Obstructive Liver Cirrhosis OR Primary Biliary Cholangitis OR Biliary Cholangitides, Primary OR Biliary Cholangitis, Primary OR Cholangitides, Primary Biliary OR Cholangitis, Primary Biliary OR Primary Biliary Cholangitides OR Biliary Cirrhosis, Primary OR Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive OR Primary Biliary Cirrhosis OR PBC):ti,ab,kw	1760
#3	#1 OR #2	1760
#4	MeSH descriptor: [Liver Transplantation] explode all trees	1460
#5	(Liver Transplantation OR Grafting, Liver OR Liver Grafting OR Transplantation, Liver OR Liver Transplantations OR Liver Transplant OR Liver Transplants OR Transplant, Liver OR Hepatic Transplantation OR Hepatic Transplantations OR Transplantation, Hepatic):ti,ab,kw	7063
#6	MeSH descriptor: [Liver] explode all trees	3930
#7	(liver* OR hepat*):ti,ab,kw	86130
#8	#6 OR #7	86166
#9	MeSH descriptor: [Transplantation] explode all trees	14458
#10	(Transplant* OR graft*):ti,ab,kw	62804
#11	#9 OR #10	63369
#12	#8 AND #11	7859
#13	#4 OR #5 OR #12	7859
#14	MeSH descriptor: [Ursodeoxycholic Acid] explode all trees	628
#15	(Ursodeoxycholic Acid OR Acid, Ursodeoxycholic OR Ursacholic Acid OR Acid, Ursacholic OR Ursodiol OR Deoxyursocholic Acid OR Acid, Deoxyursocholic OR Ursolvan OR Delursan OR Destolit OR Sodium Ursodeoxycholate OR Ursodeoxycholate, Sodium OR Urdox OR Urso OR Urso Heumann OR Ursobilane OR Ursochol OR Ursofalk OR Ursogal OR Ursolite OR Cholit-Ursan OR Cholofalk OR UDCA):ti,ab,kw	1684
#16	#14 OR #15	1684
#17	#3 AND #13 AND #16	117
#18	#17 with Publication Year from 1970 to present, in Trials	108

PICO 6.1 RCT

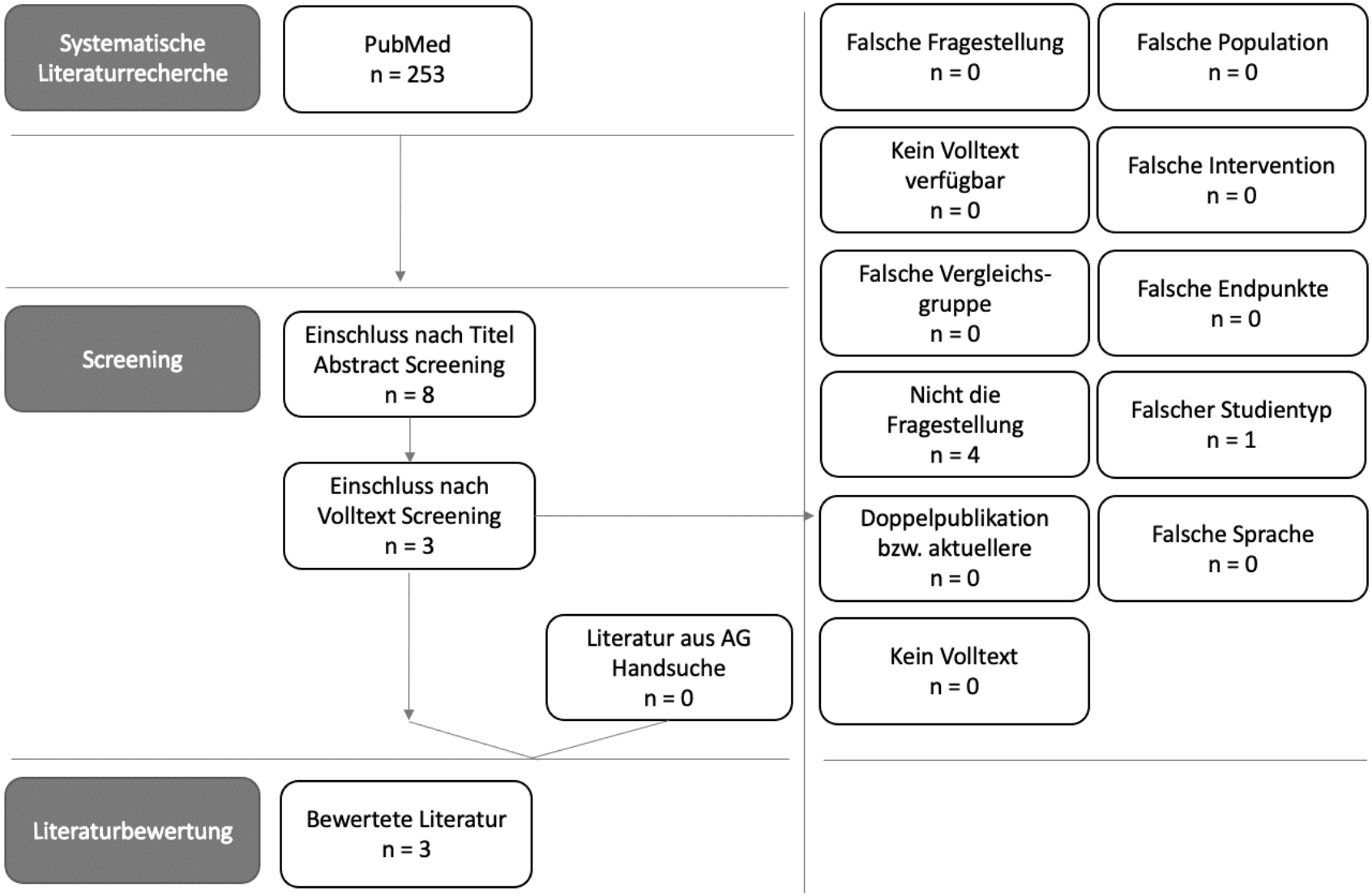

Systematische Literaturrecherche
PubMed n = 116
Cochrane n = 108
Kombiniert ohne Duplikate n = 172
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening n = 0
Einschluss nach Volltext Screening n = 0
Literatur aus AG Handsuche n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur n = 0
Falsche Fragestellung n = 0
Falsche Population n = 0
Kein Volltext verfügbar n = 0
Falsche Intervention n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe n = 0
Falsche Endpunkte n = 0
Kein Volltext n = 0
Falscher Studientyp n = 0
Doppelpublikation bzw. aktuellere n = 0
Falsche Sprache n = 0

PICO 6.2

PICO 6.2 Recherche Pubmed ohne Beschränkung des Publikationstyps (18.07.2022)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	Hepatitis, Autoimmune[Mesh] OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab]	12.194
Intervention		
#2	Liver Transplantation[Mesh] OR Liver Transplantation[tiab] OR Grafting, Liver[tiab] OR Liver Grafting[tiab] OR Transplantation, Liver[tiab] OR Liver Transplantations[tiab] OR Liver Transplant[tiab] OR Liver Transplants[tiab] OR Transplant, Liver[tiab] OR Hepatic Transplantation[tiab] OR Hepatic Transplantations[tiab] OR Transplantation, Hepatic[tiab] OR ((liver[Mesh] OR liver*[tiab] OR hepat*[tiab]) AND ("Transplants"[Mesh] OR Transplant*[tiab] OR graft*[tiab]))	117.685
#3	Prednisone[Mesh] OR prednison*[tiab] OR Prednisolone[Mesh] OR prednisolon*[tiab]	118.554
#4	Azathioprine[Mesh] OR Azathioprin*[tiab]	24.491
#5	Mycophenolic Acid[Mesh] OR Mycophenolic Acid[tiab] OR Mycophenolate Mofetil[tiab] OR Mofetil, Mycophenolate[tiab] OR Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester[tiab] OR Cellcept[tiab] OR Mycophenolate Sodium[tiab] OR Sodium Mycophenolate[tiab] OR Mycophenolate, Sodium[tiab] OR Myfortic[tiab] OR Mycophenolate Mofetil Hydrochloride[tiab] OR Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate[tiab] OR RS 61443[tiab] OR RS-61443[tiab] OR RS61443[tiab]	15.057
#6	#3 OR #4 OR #5	144.683
#7	#1 AND #2 AND #6	361
Filter		
#8	Abstract available, Deutsch und Englisch	325
#9	Publikationszeitraum 2012 - 2022	253

PICO 6.2


Systematische Literaturrecherche
PubMed n = 253
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening n = 8
Einschluss nach Volltext Screening n = 3
Literatur aus AG Handsuche n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur n = 3
Falsche Fragestellung n = 0
Falsche Population n = 0
Kein Volltext verfügbar n = 0
Falsche Intervention n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe n = 0
Falsche Endpunkte n = 0
Nicht die Fragestellung n = 4
Falscher Studientyp n = 1
Doppelpublikation bzw. aktuellere n = 0
Falsche Sprache n = 0
Kein Volltext n = 0

PICO 6.2 Recherche Pubmed nach RCTs (15.12.2022)

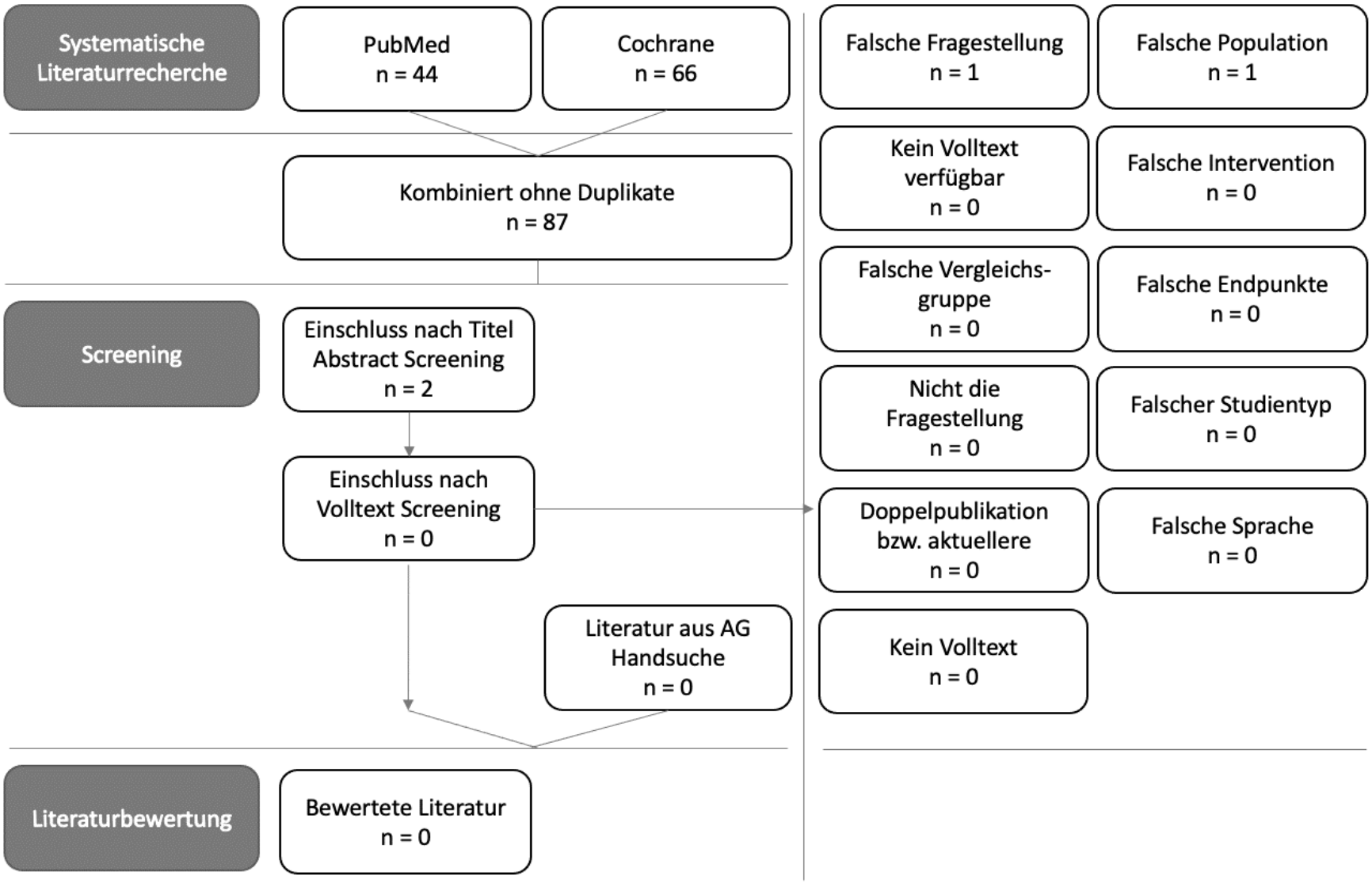
Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	Hepatitis, Autoimmune[Mesh] OR Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Hepatitides[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitis[tiab] OR Autoimmune Chronic Hepatitides[tiab] OR Chronic Hepatitides, Autoimmune[tiab] OR Chronic Hepatitis, Autoimmune[tiab] OR Hepatitides, Autoimmune Chronic[tiab] OR Hepatitis, Autoimmune Chronic[tiab] OR Autoimmune Hepatitis[tiab] OR AIH[tiab] OR "Hepatitis, Chronic"[Mesh] OR Hepatitis, Chronic[tiab] OR Chronic Hepatitis[tiab] OR Cryptogenic Chronic Hepatitis[tiab] OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic[tiab] OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic[tiab] OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic[tiab] OR Hepatitis, Chronic Active[tiab] OR Chronic Active Hepatitis[tiab] OR Hepatitis, Chronic Persistent[tiab] OR Chronic Persistent Hepatitides[tiab] OR Chronic Persistent Hepatitis[tiab]	81.884
Intervention		
#2	Liver Transplantation[Mesh] OR Liver Transplantation[tiab] OR Grafting, Liver[tiab] OR Liver Grafting[tiab] OR Transplantation, Liver[tiab] OR Liver Transplantations[tiab] OR Liver Transplant[tiab] OR Liver Transplants[tiab] OR Transplant, Liver[tiab] OR Hepatic Transplantation[tiab] OR Hepatic Transplantations[tiab] OR Transplantation, Hepatic[tiab] OR ((liver[Mesh] OR liver*[tiab] OR hepat*[tiab]) AND ("Transplants"[Mesh] OR Transplant*[tiab] OR graft*[tiab]))	119.931
#3	Prednisone[Mesh] OR prednison*[tiab] OR Prednisolone[Mesh] OR prednisolon*[tiab]	119.629
#4	Azathioprine[Mesh] OR Azathioprin*[tiab]	24.491
#5	Mycophenolic Acid[Mesh] OR Mycophenolic Acid[tiab] OR Mycophenolate Mofetil[tiab] OR Mofetil, Mycophenolate[tiab] OR Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester[tiab] OR Cellcept[tiab] OR Mycophenolate Sodium[tiab] OR Sodium Mycophenolate[tiab] OR Mycophenolate, Sodium[tiab] OR Myfortic[tiab] OR Mycophenolate Mofetil Hydrochloride[tiab] OR Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate[tiab] OR RS 61443[tiab] OR RS-61443[tiab] OR RS61443[tiab]	15.339
#6	#3 OR #4 OR #5	144.683
#7	#1 AND #2 AND #6	523
Filter		
#8	"Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR “Double-Blind Method”[Mesh] OR ((randomised[tiab] OR randomized[tiab]) AND (trial[tiab] OR trials[tiab])) OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR doubled[tiab] OR triple[tiab] OR tripled[tiab] OR treble[tiab] OR treble[tiab]) AND (blind*[tiab] OR mask*[tiab])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab])	1.675.765
#9	#4 AND #5	45

#10	Abstract available, Deutsch und Englisch	44
#11	Publikationszeitraum 1970 - date of search	44

PICO 6.2 Recherche Cochrane nach RCTs (14.12.2022)

Search Name:	**AIH 6.2 Lebertransplantation**	
ID	**Search**	**Hits**
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	42
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis, Chronic] explode all trees	3975
#3	(Hepatitis, Autoimmune OR Autoimmune Hepatitides OR Hepatitides, Autoimmune OR Autoimmune Chronic Hepatitis OR Autoimmune Chronic Hepatitides OR Chronic Hepatitides, Autoimmune OR Chronic Hepatitis, Autoimmune OR Hepatitides, Autoimmune Chronic OR Hepatitis, Autoimmune Chronic OR Autoimmune Hepatitis OR AIH OR Hepatitis, Chronic OR Chronic Hepatitis OR Cryptogenic Chronic Hepatitis OR Chronic Hepatitis, Cryptogenic OR Hepatitis, Cryptogenic Chronic OR Hepatitis, Chronic, Cryptogenic OR Hepatitis, Chronic Active OR Chronic Active Hepatitis OR Hepatitis, Chronic Persistent OR Chronic Persistent Hepatitides OR Chronic Persistent Hepatitis):ti,ab,kw	12642
#4	#1 OR #2 OR #3	12642
#5	MeSH descriptor: [Liver Transplantation] explode all trees	1460
#6	(Liver Transplantation OR Grafting, Liver OR Liver Grafting OR Transplantation, Liver OR Liver Transplantations OR Liver Transplant OR Liver Transplants OR Transplant, Liver OR Hepatic Transplantation OR Hepatic Transplantations OR Transplantation, Hepatic):ti,ab,kw	7063
#7	MeSH descriptor: [Liver] explode all trees	3930
#8	(liver* OR hepat*):ti,ab,kw	86130
#9	#7 OR #8	86166
#10	MeSH descriptor: [Transplantation] explode all trees	14458
#11	(Transplant* OR graft*):ti,ab,kw	62804
#12	#10 OR #11	63369
#13	#9 AND #12	7859
#14	#5 OR #6 OR #13	7859
#15	MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees	4444
#16	MeSH descriptor: [Prednisolone] explode all trees	5505
#17	(prednison* OR prednisolon*):ti,ab,kw	17691
#18	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1330
#19	(azathioprin*):ti,ab,kw	3462
#20	MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees	1565
#21	(Mycophenolic Acid OR Mycophenolate Mofetil OR Mofetil, Mycophenolate OR Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester OR Cellcept OR Mycophenolate Sodium OR Sodium Mycophenolate OR Mycophenolate, Sodium OR Myfortic OR Mycophenolate Mofetil Hydrochloride OR Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate OR RS 61443 OR RS-61443 OR RS61443):ti,ab,kw	4367
#22	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	24271
#23	#4 AND #14 AND #22	67
#24	#23 with Publication Year from 1970 to present, in Trials	66

PICO 6.2 RCT


Systematische Literaturrecherche
PubMed n = 44
Cochrane n = 66
Kombiniert ohne Duplikate n = 87
Screening
Einschluss nach Titel Abstract Screening n = 2
Einschluss nach Volltext Screening n = 0
Literatur aus AG Handsuche n = 0
Literaturbewertung
Bewertete Literatur n = 0
Falsche Fragestellung n = 1
Falsche Population n = 1
Kein Volltext verfügbar n = 0
Falsche Intervention n = 0
Falsche Vergleichs-gruppe n = 0
Falsche Endpunkte n = 0
Nicht die Fragestellung n = 0
Falscher Studientyp n = 0
Doppelpublikation bzw. aktuellere n = 0
Falsche Sprache n = 0
Kein Volltext n = 0

4. Summary of Findings (SoF)-Tabellen

PICO 1.1 AILE – PBC Diagnostik

Population: PBC patient
Intervention: Detection of ANA with few nuclear dots pattern (confirmed by sp100 ELISA)
Comparison: Detection of AMA
Outcome: Sensitivity and Specificity for the diagnosis of PBC

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis. The systematic search and screening revealed five relevant studies for this PICO question. Two systematic review and meta-analysis of Hu S.L. et al 2014 and Zhang Q. et al 2019, as well as three prospective diagnostic studies of Bauer A. et al 2013, Bauer A. et al 2021 and McLean F. et al 2013. The study details are shown in the corresponding evidence tables.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint Diagnostic accuracy (SR/META)

- HU et al. 2014 analyzed the diagnostic accuracy of **SP100 in PBC patients**. They included 21 diagnostic studies evaluating a total of 2,140 cases and 6,976 controls. 47.6% (10 of 21) using immunoblotting and 52.4% (11 of 21) with the ELISA method. Because all of the included studies were diagnostic accuracy studies, the certainty of evidence was graded as High by default (see table 1).
- The nature of the reference standard of the included studies was not specified in the review.
- The pooled analysis for SP100 in diagnosis of PBC showed a high specificity (97.7%) but a low sensitivity (23.1%).
- Separate analysis according to the detection method (ELISA or IB) revealed no significant differences in sensitivity (23.8% vs 21.9%) or specificity rates (96.8% vs 97.7%).
- Four of the included studies analyzed AMA detection in addition to SP100 and found, that in the combined analysis of AMA-sensitivity (65%-92.4%) with SP100 -sensitivity (13.5%-35.3%) values AMA+SP100 are increased (78.5%-94.12%) compared to one biomarker alone.
- The risk of bias analysis of the included studies revealed high quality studies (QUADAS) with over seven satisfactory items out of 14. The domains for acceptable delay between tests, index test results blinded, and reference standard blinded to index test of all studies were “unclear” as stated from the review authors. Because no study was ranked as low quality, we didn’t downgrade due to risk of bias.
- There is significant heterogeneity in the pooled analysis (I2>50%). Due to subgroup analyses the authors stated, that different geographical areas and selection of cases according to genetic and environmental factors might be the source of the heterogeneity. Therefore, no downgrades were performed for inconsistency.
- Because of wide confidence intervals for sensitivity in the included studies we downgraded the quality by one level due to serious imprecision.
- No downgrade was performed due to indirectness.

- Consequently, we rated the quality for the Outcome ‘Diagnostic accuracy’ in the meta-analysis of Hu et al 2014 as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

- Zhang et al. 2019 analyzed the **diagnostic accuracy of ANA tests – subgroup SP100 - in AMA negative PBC patients**. They included 8 diagnostic studies evaluating a total of 333 cases and 1.650 controls. Because all of the included studies were diagnostic accuracy studies, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 2).
- It was not specified, if ANA’s were detected by ELISA or immunoblotting.
- The nature of the reference standard of the included studies was not specified in the review.
- The pooled analysis for SP100 in diagnosis of PBC in AMA negative patients showed a high specificity (97%) but a low sensitivity (25%).
- The overall diagnostic accuracy for ANA in AMA-negative patients revealed a sensitivity of 27% and specificity of 98%.
- Subgroup-analysis in AMA-positive PBC patients revealed a sensitivity of 24% (19-29%) for sp100 antibodies.
- The Risk of bias analysis of the included studies revealed moderate quality in all studies (QUADAS). The majority of the studies provided no or unclear information regarding reference standard and appropriate interval between the index test and reference standard. No high risk existed in these studies. Therefore, no downgrades were performed due to risk of bias.
- There is significant heterogeneity in the pooled analysis (I2>80% for sp100). Subgroup analyses revealed that different geographical areas and selection of cases according to genetic and environmental factors might be the source of the heterogeneity. Due to the population (AMA-negative PBC patients) the number of the recruited patients in the original studies were not big and might have introduced more heterogeneity. Therefore, no downgrades were performed for inconsistency.
- Because of wide confidence intervals for sensitivity in the included studies we downgraded the quality by one level due to serious imprecision.
- No downgrade was performed due to indirectness.
- Consequently, we rated the quality for the Outcome ‘Diagnostic accuracy’ in the systematic review of Zhang et al 2019 as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Both reviews found consistent results – high specificity and low sensitivity in detecting PBC by anti-sp100 antibodies. Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘diagnostic accuracy sp100’ (SR/META) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 1: Summary of Findings Table PICO 1.1: Diagnostic accuracy SP100

Quality assessment[#]											
No. of studies (patients)	**Study design[#]**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Sensitivity (95% CI)**	**Specificity (95% CI)**	**DOR**	**Quality**	**Importance**
Pooled analysis of SP100 in PBC patients (ELISA and IIF)											
21 studies (2,140)	Diagn.	Not serious	Not Serious	Not serious	[1]Serious	None	0.231 (0.213–0.249)	0.977 (0.973–0.981)	9.133 (4.739–17.600).	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL
Pooled analysis of SP100 in PBC patients (ELISA)											
11 studies	Diagn.	Not serious	Not Serious	Not serious	[1]Serious	None	0.238 (0.215–0.261)	0.974 (0.968–0.978)	8.049 (3.645–17.777).	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL
Pooled analysis of SP100 in PBC patients (IB)											
10 studies	Diagn.	Not serious	Not Serious	Not serious	[1]Serious	None	0.219 (0.190–0.249)	0.982 (0.977–0.987)	11.259 (3.290–38.527).	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL

References: Hu, S. L. et al. Meta-analysis assessment of GP210 and SP100 for the diagnosis of primary biliary cirrhosis. PLoS One. 9. e101916.

Footnotes:

[#] Because all the included studies were diagnostic accuracy studies, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] Wide confidence intervals for sensitivity, therefore we downgraded one level.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

Table 2: Summary of Findings Table PICO 1.1: Diagnostic accuracy SP100

Quality assessment[#]											
No. of studies (patients)	**Study design[#]**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Sensitivity (95% CI)**	**Specificity (95% CI)**	**AUROC**	**Quality**	**Importance**
Pooled analysis of SP100 in AMA negative PBC patients											
8 studies (333)	Diagn.	Not serious	Not Serious	Not serious	[1]Serious	None	25% (95% CI: 13%, 43%)	97% (95% CI: 93%, 98%)	0.84 (95% CI: 0.81, 0.87)	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL

References: Zhang, Q. et al. Meta-Analysis of Antinuclear Antibodies in the Diagnosis of Antimitochondrial Antibody-Negative Primary Biliary Cholangitis. Gastroenterol Res Pract. 2019. 8959103. 2019.

Footnotes:

[#] Because all the included studies were diagnostic accuracy studies, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] Wide confidence intervals for sensitivity, therefore we downgraded one level.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

Endpoint: Diagnostic accuracy (individual studies)

- The literature search and screening revealed three diagnostic studies analyzing the outcome 'diagnostic accuracy of sp100'. All studies determined the diagnostic accuracy of anti-sp100 antibodies in PBC as postulated by the PICO-question. In addition, all studies conducted other comparisons to further increase the diagnostic accuracy in PBC patients. The results of this other approaches are not focus of this evaluation - as they are no element of the PICO question - but are briefly mentioned below in table 3 for reason of completeness (more details can be found in the respective evidence tables).
- The study of Bauer et al 2013 compared the diagnostic accuracy of anti-sp100 antibodies in detecting PBC by ELISA or immunofluorescence. PBC positive patients were identified by biopsy/histology. The control group consist of PSC-, AIH- and non-autoimmune liver disease patients as well as healthy controls.
- The study of Bauer et al 2021 compared the diagnostic accuracy of anti-sp100 antibodies in detecting PBC by ELISA with the diagnostic accuracy of anti-sp140- resp. anti-PML-antibodies in PBC patients by ELISA. PBC positive patients were identified by biopsy/histology. The control group consist of PSC-, AIH- and RA patients as well as healthy controls. Of the PBC patients n=17 were classified as AMA-negative.
- The main aim of the study of McLean et al 2013 was to specify the ANA- profile in an unselected patient population. As a sub-analysis/reference analysis the diagnostic accuracy of sp100-antibody was determined in PBC patients.
- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 3 in a narrative approach.
- Because most of the included studies were diagnostic accuracy studies, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 3).
- In conclusion, the studies of Bauer et al. 2013 and Bauer et al. 2021 showed a high specificity (98.9% resp. 95%) but a low sensitivity (44.4% resp. 40%) in detecting PBC patients via sp100-ELISA. The results from McLean et al 2013 were slightly lower. This is probably due to the small study size of McLean et al 2013 (n=5 PBC patients) and should therefore be interpreted with care.
- The comparison of Bauer et al. 2013 found a slightly increased sensitivity and specificity by using ELISA detection method compared to IIF detection method (44.4 vs 34.3 and 98.9 vs. 97.8).
- There were very few or no information regarding reference test (timing, time interval between reference text and index test, blinded analysis), therefore, the risk of bias analysis regarding reference standard and Flow and timing was rated as unclear. As no high risk of bias could be identified, no downgrades were performed.
- Because of wide confidence intervals for sensitivity in the included studies we downgraded the quality by one level due to serious imprecision.
- No downgrades were performed due to heterogeneity, or indirectness.
- Consequently, we rated the quality of the individual studies for the outcome diagnostic accuracy as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

The results of the individual studies agree with the SR/META.
Including more studies and more patients we see the focus of the evidence with the systematic review/meta-analysis. Therefore, following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'diagnostic accuracy' (SR and individual studies) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 3: Narrative Summary of Findings PICO 1.1 Diagnostic accuracy (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**			
Bauer et al. 2013	Not Serious	Patients with PBC from Warsaw (Poland) (Ref. histology)	Anti-Sp100 by ELISA	(Anti-Sp100 (IIF))	Diagnostic accuracy	Not Serious	Total PBC: n= 108, ELISA n=48 (44%) IIF: n=37 (34%) PSC n=30, ELISA n=1 IIF n=2 All other controls were negative for sp100 detection.	**Sensitivity** ELISA: 44.4 [34.8–54.3], IIF: 34.3 [25.4–44.0]. **Specificity** ELISA: 98.9 [94.1–100], IIF: 97.8 [92.4–99.7].
Bauer et al. 2021	Not Serious	Patients with PBC from Warsaw (Poland) (Ref. histology)	Anti-Sp100 by ELISA	(Anti-Sp140, Anti-PML (both ELISA))	Diagnostic accuracy	Not Serious	Total PBC: n= 93 (n=17 AMA negative), Anti-sp100 n=37 (40%) PSC-patients: Anti-sp100 n=3 (12%) RA-patients: Anti-sp100 n=1 (5%)	**Anti-Sp100** **Sensitivity** ELISA: 40 [24–45], **Specificity** ELISA: 95 [88-99].
McLean et al. 2013	Not Serious	Patients with PBC from London (Great Britain) (Ref. unclear)	Anti-Sp100 by ELISA	(M2, Anti-gp210, AMA-like pattern (all ELISA))	Diagnostic accuracy	Not Serious	[1]Total PBC: n= 5	**Anti-Sp100** **Sensitivity** ELISA: 16.6, **Specificity** ELISA: 72.5.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Diagnostic accuracy	Not Serious	Not serious				Not Serious	[2]Serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊖	MODERATE*						

***Since the majority of the included studies were diagnostic accuracy studies the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] Few patient numbers.

[2] Wide confidence intervals for sensitivity, therefore we downgraded one level.

PICO 1.2 AILE – PBC Diagnostik

Population: PBC patient
Intervention: Detection of ANA with few nuclear rim pattern (confirmed by gp210 ELISA)
Comparison: Detection of AMA
Outcome: Sensitivity and Specificity for the diagnosis of PBC

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis. The systematic search and screening revealed two relevant studies for this PICO question. Two systematic review and meta-analysis of Hu S.L. et al 2014 and Zhang Q. et al 2019. The study details are shown in the corresponding evidence tables.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint Diagnostic accuracy (SR/META)

- HU et al. 2014 analyzed the diagnostic accuracy of **GP210 in PBC patients**. They included 25 diagnostic studies evaluating a total of 2,806 cases and 7,494 controls. 56 % (14 of 25) using immunoblotting and 48% (12 of 25) with the ELISA method. Because all the included studies were diagnostic accuracy studies, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 1).
- The nature of the reference standard of the included studies was not specified in the review.
- The pooled analysis for GP210 in diagnosis of PBC showed a high specificity (98.5%) but a low sensitivity (27.2%).
- Separate analysis according to the detection method (ELISA or IB) revealed no significant differences in sensitivity (27.3% vs 27.1%) or specificity rates (99.0% vs 97.9%).
- Four of the included studies analyzed AMA detection in addition to GP210 and found, that in the combined analysis of AMA-sensitivity (65%-92.4%) with GP210 -sensitivity (14.95%-55.88%) values AMA+GP210 are increased (77.57%-94.12%) compared to one biomarker alone.
- The risk of bias analysis of the included studies revealed high quality studies (QUADAS) with over seven satisfactory items out of 14. The domains for acceptable delay between tests, index test results blinded, and reference standard blinded to index test of all studies were “unclear” as stated from the review authors. Because no study was ranked as low quality, we didn’t downgrade due to risk of bias.
- There is significant heterogeneity in the pooled analysis (I2>50%). Due to subgroup analyses the authors stated, that different geographical areas and selection of cases according to genetic and environmental factors might be the source of the heterogeneity. Therefore, no downgrades were performed for inconsistency.
- Because of wide confidence intervals for sensitivity in the included studies we downgraded the quality by one level due to serious imprecision.
- No downgrade was performed due to indirectness.
- Consequently, we rated the quality for the Outcome ‘Diagnostic accuracy’ in the meta-analysis of Hu et al 2014 as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

- Zhang et al. 2019 analyzed the **diagnostic accuracy of ANA tests – subgroup GP210- in AMA negative PBC patients**. They included 7 diagnostic studies evaluating a total of 234 cases and 1.650 controls. Because all of the included studies were diagnostic accuracy studies, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 2).
- It was not specified, if ANA’s were detected by ELISA or immunoblotting.

- The nature of the reference standard of the included studies was not specified in the review.
- The pooled analysis for GP210 in diagnosis of PBC in AMA negative patients showed a high specificity (99%) but a low sensitivity (23%).
- The overall diagnostic accuracy for ANA in AMA-negative patients revealed a sensitivity of 27% and specificity of 98%.
- Subgroup-analysis in AMA-positive PBC patients revealed a sensitivity of 27% (21-36%) for gp210 antibodies.
- The Risk of bias analysis of the included studies revealed moderate quality in all studies (QUADAS). Most of the studies provided no or unclear information regarding reference standard and appropriate interval between the index test and reference standard. No high risk existed in these studies. Therefore, no downgrades were performed due to risk of bias.
- There is significant heterogeneity in the pooled analysis (I2>80% for gp210). Subgroup analyses revealed that different geographical areas and selection of cases according to genetic and environmental factors might be the source of the heterogeneity. Due to the population (AMA-negative PBC patients) the number of the recruited patients in the original studies were not big and might have introduced more heterogeneity. Therefore, no downgrades were performed for inconsistency.
- Because of wide confidence intervals for sensitivity in the included studies we downgraded the quality by one level due to serious imprecision.
- No downgrade was performed due to indirectness.
- Consequently, we rated the quality for the Outcome ‘Diagnostic accuracy’ in the systematic review of Zhang et al 2019 as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Both reviews found consistent results – high specificity and low sensitivity in detecting PBC by anti-gp210 antibodies. Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘diagnostic accuracy gp210’ (SR/META) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 1: Summary of Findings Table PICO 1.1: Diagnostic accuracy GP210

Quality assessment[#]											
No. of studies (patients)	**Study design[#]**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Sensitivity (95% CI)**	**Specificity (95% CI)**	**DOR**	**Quality**	**Importance**
Pooled analysis of GP210 in PBC patients (ELISA and IIF)											
25 studies (2,806)	Diagn.	Not serious	Not Serious	Not serious	[1]Serious	None	0.272 (0.257–0.288)	0.985 (0.982–0.988)	24.854 (11.957–51.660).	MODERATE ⨁⨁⨁⊖	CRITICAL
Pooled analysis of GP210 in PBC patients (ELISA)											
11 studies	Diagn.	Not serious	Not Serious	Not serious	[1]Serious	None	0.273 (0.252–0.295)	0.990 (0.987–0.993)	30.862 (16.223–58.709).	MODERATE ⨁⨁⨁⊖	CRITICAL
Pooled analysis of GP210 in PBC patients (IB)											
14 studies	Diagn.	Not serious	Not Serious	Not serious	[1]Serious	None	0.271 (0.248–0.296)	0.979 (0.974–0.984)	22.002 (7.000–69.152).	MODERATE ⨁⨁⨁⊖	CRITICAL

References: Hu, S. L. et al. Meta-analysis assessment of GP210 and SP100 for the diagnosis of primary biliary cirrhosis. PLoS One. 9. e101916.

Footnotes:

[#] Because all the included studies were diagnostic accuracy studies, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] Wide confidence intervals for sensitivity, therefore we downgraded one level.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

Table 2: Summary of Findings Table PICO 1.1: Diagnostic accuracy GP210

Quality assessment[#]											
No. of studies (patients)	**Study design[#]**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Sensitivity (95% CI)**	**Specificity (95% CI)**	**AUROC**	**Quality**	**Importance**
Pooled analysis of GP210 in AMA negative PBC patients											
7 studies (234)	Diagn.	Not serious	Not Serious	Not serious	[1]Serious	None	23% (13%, 37%)	99% (97%, 100%)	0.81 (95% CI: 0.77, 0.84)	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL

References: Zhang, Q. et al. Meta-Analysis of Antinuclear Antibodies in the Diagnosis of Antimitochondrial Antibody-Negative Primary Biliary Cholangitis. Gastroenterol Res Pract. 2019. 8959103. 2019.

Footnotes:

[#] Because all the included studies were diagnostic accuracy studies, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] Wide confidence intervals for sensitivity, therefore we downgraded one level.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

PICO 1.3 AILE – AIH Diagnostik

Population: AIH patient
Intervention: Detection of anti-SMA by immunofluorescence
Comparison: Detection of F-Actin by ELISA
Outcome: Sensitivity and Specificity for the diagnosis of AIH

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis. The systematic search and screening revealed two relevant studies for this PICO question. One systematic review and meta-analysis of Zhang W.C. et al 2014, as well as one prospective diagnostic study of Villalta D. et al 2016. The study details are shown in the corresponding evidence tables. The META of Zhang et al 2014 included pediatric and adult AIH patients in the same analyses. The study of Villalta et al 2016 provided separate autoantibody profiles for pediatric and children but analyzed the diagnostic accuracy in a combined analysis.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):
Endpoint Diagnostic accuracy (SR/META)

- Zhang et al. 2014 analyzed the **diagnostic accuracy of ANA tests in AIH patients**. They included
  - 18 studies evaluation 968 patients investigating the diagnostic accuracy of ANA,
  - 22 studies evaluating a total of 1,193 cases on SMA and
  - 16 studies on 850 patients focused on the diagnostic accuracy of anti-SLA/LP.

  Because all the included studies were diagnostic accuracy studies, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 1).
- Most studies of ANA and SMA employed IIF.
- The nature of the reference standard of the included studies was not specified in the review.
- The pooled analysis for
  - ANA in diagnosis of AIH showed a specificity of 75.1% (73.7%-76.4%) and a sensitivity of 65.0% (61.9%-68.0%).
  - SMA in diagnosis of AIH showed a specificity of 92.6% (91.7%-93.4%) and a sensitivity of 59.3% (56.4%-62.1%).
  - Anti-SLA/LP in diagnosis of AIH showed a specificity of 98.9% (98.5%-99.3%) and a sensitivity of 19.4% (16.8%-22.2%).

- The Risk of bias analysis of the included studies revealed high quality in all studies (QUADAS). They satisfied at least eight out the 14 items. The median score for quality among the ANA, SMA and anti-SLA/LP studies was consistently 11. Item 10 and 11, index test results blinded, and reference standard blinded to index test, were ‘‘unclear’’ for all studies. About 50% of the articles didn’t use a well-defined reference standards. Despite the flaws regarding reference standard the authors rated the study quality as high. Therefore, no downgrades were performed due to risk of bias.
- There is significant heterogeneity in the analysis. The authors explored the source of heterogeneity and performed subgroup analysis for different races but were not able to determine the source of heterogeneity. In addition, the CIs for sensitivity do not overlap and the point estimates vary widely. Therefore, we downgraded due to serious inconsistency.
- No downgrades were performed due to indirectness or imprecision.
- Funnel plots showed a degree of asymmetry, which could be a sign for publication bias.

- Consequently, we rated the quality for the Outcome ‘Diagnostic accuracy for ANA, SMA and anti-SLA/LP’ in the systematic review of Zhang et al 2014 as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 1: Summary of Findings Table PICO 1.3: Diagnostic accuracy ANA, SMA and anti-SLA/LP

Quality assessment[#]											
No. of studies (patients)	**Study design[#]**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Sensitivity (95% CI)**	**Specificity (95% CI)**	**DOR (95% CI)**	**Quality**	**Importance**
Pooled analysis of ANA in AIH patients											
18 studies (968)	Diagn.	Not Serious	[1]Serious	Not serious	Not serious	Publication bias possible	65.0% (61.9%-68.0%).	75.1% (73.7%-76.4%)	7.380 (4.344, 12.593)	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL
Pooled analysis of SMA in AIH patients											
22 studies (1,193)	Diagn.	Not Serious	[1]Serious	Not serious	Not serious	Publication bias possible	59.3% (56.4%, 62.1%)	92.6% (91.7%, 93.4%)	31.553 (17.147, 58.060)	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL
Pooled analysis of anti-SLA/LP in AIH patients											
16 studies (850)	Diagn.	Not Serious	[1]Serious	Not serious	Not serious	Publication bias possible	19.4% (16.8%-22.2%)	98.9% (98.5%-99.3%)	16.867 (10.956, 25.967)	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL

References: Zhang, M.C. et al. Meta-Analysis: Diagnostic accuracy of antinuclear antibodies, smooth muscle antibodies and antibodies to a soluble liver antigen/liver pancreas in autoimmune hepatitis. PLoS One.9. e92267.2014

Footnotes:

[#] Because all the included studies were diagnostic accuracy studies, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] CIs not overlapping (sensitivity), and point estimates vary widely (sensitivity), source of heterogeneity could not be determined by subgroup analysis. Therefore, we downgraded due to inconsistency.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

Endpoint: Diagnostic accuracy (individual studies)

- The literature search and screening revealed one additional diagnostic study analyzing the outcome ‘diagnostic accuracy of autoantibodies’ in adult and pediatric AIH patients - the study of Villalta et al 2016. The authors provided information of the autoantibody profiles of adult and pediatric patients separately (see evidence table), but the diagnostic accuracy was specified in an overall approach.
- For their autoantibody profile the study of Villalta et al 2016 analyzed various index (antibody) test in AIH patients and a control group consisting of PSC-, PBC- patients, as well as patients affected by other nonautoimmune chronic liver diseases.
- The AIH patients were classified according to the IAIHG criteria.
- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 2 in a narrative approach.
- Because all the included studies were diagnostic accuracy studies, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 2).
- In conclusion, the study of Villalta et al. 2016 showed a low specificity for ANA (65%), but very high for the other markers: 95.5% for SMA; 97.3% for both anti-F-actin assays; 98.5% for anti-LKM1; 99.3% for anti-LC1; and 100% for anti-SLA/LP (For details see table 2).
- The overall agreement between SMA and anti-F-actin on both tested cell types was comparable high (91.9% on VSM47 cells and 92.3% on rat intestinal epithelial cells).
- There was very few information regarding reference test (timing, time interval between reference text and index test, blinded analysis), therefore, the risk of bias analysis regarding reference standard and Flow and timing was rated as unclear. As no high risk of bias could be identified, no downgrades were performed for risk of bias.
- No downgrades were performed due to imprecision, inconsistency, or indirectness.
- Consequently, we rated the quality of the individual studies for the outcome diagnostic accuracy as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

The result of the individual study agrees with the SR/META.
Including more studies and more patients we see the focus of the evidence with the systematic review/meta-analysis. Therefore, following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘diagnostic accuracy of autoantibodies’ (SR and individual studies) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 1.3 Diagnostic accuracy (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Villalta et al. 2016	Not Serious	Adult and pediatric patients with AIH from Italy	SMA (rat tissue IIF)	-	Diagnostic accuracy	Not Serious	Total AIH adult: n= 53, AIH pediatric n=63 Control n=131	**Specificity** IIF: 95.5%
Villalta et al. 2016	Not Serious	Adult and pediatric patients with AIH from Italy	F-actin (VSM47-IIF & rat epithelial cells IIF)	-	Diagnostic accuracy	Not Serious	Total AIH adult: n= 53, AIH pediatric n=63 Control n=131	**Specificity** IIF: 97.3%
Villalta et al. 2016	Not Serious	Adult and pediatric patients with AIH from Italy	ANA (rat tissue IIF)	-	Diagnostic accuracy	Not Serious	Total AIH adult: n= 53, AIH pediatric n=63 Control n=131	**Specificity** IIF: 65%
Villalta et al. 2016	Not Serious	Adult and pediatric patients with AIH from Italy	Anti-LKM1 (rat tissue IIF and multiplexed line-dot)	-	Diagnostic accuracy	Not Serious	Total AIH adult: n= 53, AIH pediatric n=63 Control n=131	**Specificity** IIF: 98.5%
Villalta et al. 2016	Not Serious	Adult and pediatric patients with AIH from Italy	Anti-LC1 (rat tissue IIF and multiplexed line-dot)	-	Diagnostic accuracy	Not Serious	Total AIH adult: n= 53, AIH pediatric n=63 Control n=131	**Specificity** IIF: 99.3%
Villalta et al. 2016	Not Serious	Adult and pediatric patients with AIH from Italy	Anti-SLA/LP (multiplexed line-dot)	-	Diagnostic accuracy	Not Serious	Total AIH adult: n= 53, AIH pediatric n=63 Control n=131	**Specificity** IIF: 100%

Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Diagnostic accuracy	Not Serious	Not serious				Not Serious	Not Serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH*						

***Since the majority of the included studies were diagnostic accuracy studies the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

PICO: 1.4

Population: AIH OR PBC OR PSC patient
Intervention: Transient elastography
Comparison: Liver biopsy
Outcome: Stage of liver fibrosis

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
There are seven studies available for PICO question 1.4. Those are Corpechot et al., 2012 (prospective diagnostic accuracy study), Cristoferi, L et al., 2021 (prospective diagnostic accuracy study), Ehlken, H. et al., 2016 (retrospective diagnostic accuracy study), Mahmud, N. et al., 2019 (retrospective diagnostic accuracy study), Osman, K. T. et al., 2021 (retrospective diagnostic accuracy study), Zachou, K. et al., 2021 (prospective diagnostic accuracy study), Wu, S. et al. 2019 (systematic review). The studies found in the literature screening by E. Anastasiou O et al., 2016, Hartl, J. et al., 2016 and Xu, Q. et al., 2017 were not included in the evaluation because they have already been included in the meta-analysis by Wu, X et al. The study by Janik, M. K. et al., 2021 did not meet the PICO question because there was no comparison between transient elastography and histological degree of fibrosis and was therefore excluded. The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Stage of liver fibrosis (systematic review)

- Wu, S. et al. 2019 performed a systematic review to assess the comparative diagnostic accuracy of laboratory markers (FIB-4, APRI, AAR, PC/SD ratio, NAFLD fibrosis score), ultrasound (transient elastography (TE), ARFI, 2D-SWE) and magnetic resonance technology (MRE) for liver fibrosis stage assessment in patients with AIH (biopsy controlled). They included a total of 16 (retrospective or prospective) studies. As shown in Table 1, Wu, S. et al. performed a separate analysis according to the fibrosis grades “significant” (7 studies), “advanced” (6 studies) and “cirrhosis” (7 studies). In addition, a further subdivision was made according to different selected threshold values for transient elastography (see below, not shown in Table 1). In accordance with the authors' evaluation, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 1).
- Transient elastography showed the best detection results in all fibrosis stages compared to other non-invasive fibrosis markers.
    - Significant fibrosis: With the cut-off ranging from 5.8 to 7.0 Kpa with a median of 6.3 Kpa, the summary sensitivity and specificity of TE were much greater than other six noninvasive methods, with 0.82 (95% CI 0.69, 0.90) and 0.79 (95% CI 0.69, 0.86), respectively.
    - Advanced fibrosis: TE also showed good summary sensitivity [0.80 (95% CI 0.71, 0.87)] and specificity [0.85 (95% CI 0.76, 0.91)], with the cut-off ranging from 8.2 to 8.8 Kpa with a median of 8.5 Kpa indicative of advanced fibrosis. When the cut-off varied from 10.4 to 12.1 Kpa with a median of 10.7 Kpa, the summary sensitivity decreased to 0.74 (95% CI 0.61, 0.84) as specificity increased to 0.93 (95% CI 0.86, 0.97).
    - Cirrhosis: With cut-off from 11.0 to 12.7 Kpa with a median of 12.4 Kpa, TE had the largest summary sensitivity (0.88, 95% CI 0.77, 0.94) and summary specificity (0.88, 95% CI 0.83, 0.92) for detecting cirrhosis. When the cut-off ranged from 16.0 to 19.0, the summary sensitivity slightly decreased (0.86, 95% CI 0.70, 0.95) whereas specificity dramatically increased to 0.97 (95% CI 0.92, 0.99).
- Downgrades were performed from the authors of the metaanalysis due to indirectness (all included patients are AIH, however data for treatment-naïve patients were limited). No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity or imprecision.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘Stage of liver fibrosis’ of Wu, S. et al. 2019 (systematic review) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 1: Summary of Findings Table PICO 1.4

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Publication bias**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Significant fibrosis												
7	Cross-sectional	Not serious	Not serious	Serious[1]	Not serious	Undetected	429	n/a	n/a	n/a	MODERATE ⊕⊕⊕⊖(Downgrade by one level due to indirectness)	CRITICAL
Advanced fibrosis												
6	Cross-sectional	Not serious	Not serious	Serious[1]	Not serious	Undetected	382	n/a	n/a	n/a	MODERATE ⊕⊕⊕⊖(Downgrade by one level due to indirectness)	CRITICAL
Cirrhosis												
7	Cross-sectional	Not serious	Not serious	Serious[1]	Not serious	Undetected	415	n/a	n/a	n/a	MODERATE ⊕⊕⊕⊖(Downgrade by one level due to indirectness)	CRITICAL

References:

Wu, S. et al. Systematic review: diagnostic accuracy of non-invasive tests for staging liver fibrosis in autoimmune hepatitis. Hepatol Int. 13. 91-101. 201

Footnotes:

[1] All included patients are AIH, however data for treatment-naïve patients was limited.

Abbreviations: n/a not applicable; n/s not specified

Endpoint: Stage of liver fibrosis (individual studies)

- In addition, the literature search and screening reveled six diagnostic accuracy studies analyzing the outcome “Stage of liver fibrosis”. **Corpechot et al., 2012** (prospective diagnostic accuracy study) conducted a performance analysis of TE for the diagnosis of METAVIR fibrosis stages in a diagnostic cohort of PBC- and PBC/AIH-Patients. **Cristoferi, L et al., 2021** (prospective diagnostic accuracy study) compared vibration-controlled transient elastography (VCTE) and bioptically confirmed fibrosis stage in treatment-naïve PBC at six Italian centers. **Ehlken, H. et al., 2016 (retrospective** diagnostic accuracy study) performed a comparison of TE and biopsy to predict liver fibrosis in patients with PSC. **Mahmud, N. et al., 2019** (retrospective diagnostic accuracy study) analyzing the diagnostic potential of TE for the determination of liver fibrosis grades in patients with AIH. **Osman, K. T. et al., 2021** (retrospective diagnostic accuracy study) aimed to characterize the diagnostic performances of TE and MRE for predicting fibrosis on liver biopsy among those with PBC. **Zachou, K. et al., 2021** (prospective diagnostic accuracy study) compared the accuracy of fibrosis classification of classical liver stiffness measurement using TE with alternative fibrosis scores (FMvirus & FMVCTE). Since all studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria. The study details are shown in the corresponding evidence tables.
- In conclusion, TE is a comparatively simple, low-risk and reliable non-invasive method for indirect determination of the degree of hepatic fibrosis in AIH, PBC and PSC. The cut-off values for the different fibrosis stages vary moderately between the individual studies. The diagnostic thresholds for liver stiffness to distinguish fibrosis stages ≥F1, ≥F2, ≥F3 and =F4 in PBC and PBC/AIH patients determined by Corpechot et al. (2012) are 7.1, 8.8, 10.7 and 16.9 kPa, respectively. Comparable to this study, **Osman** et al., 2021 were also able to demonstrate the superiority of transient elastography for fibrosis determination in patients with PBC. For fibrosis stages F1, F2, F3 and F4, threshold values of 6.60 kPa (AUC 0.70), 7.00 kPa (AUC 0.65), 7.50 kPa (AUC 0.73), and 14.40 kPa (AUC 0.94) were found. However, TE is not only applicable in PBC, but can also be used in AIH to determine the degree of fibrosis, as shown by **Mahmud, N. et al, 2019**. However, it must be said that a correlation between liver stiffness and degree of fibrosis could only be established for the M probe, but not for the XL probe in this study. **Zachou**, K. et al., 2021 were able to confirm previous results and show that transient elastography in AIH can contribute to the determination of both ≥F2 fibrosis (threshold >5.9 kPa) and ≥F3 fibrosis (threshold of LSM for ≥ F3 prediction was >9 kPa). In PBC, transient elastography also showed good results in determining ≥F3 fibrosis (threshold >11.9 kPa). However, at lower fibrosis the AUCs for predicting fibrosis ≥ F2 were not better than chance. In principle, it seems to be difficult to differentiate between the stages of fibrosis, especially at lower liver stiffness levels. This fact is taken into account in the study by **Cristoferi** et al, 2021. Cristoferi et al., 2021 demonstrated a good diagnostic ability of VCTE to determine fibrosis, but showed a diagnostic grey area, especially at values between 7 kPa and 11 kPa, in which it is not possible to distinguish with certainty between the presence or absence of advanced fibrosis. Therefore, Cristoferi et al., 2021 suggest to use two cutoffs (LSM ≤6.5 and >11.0 kPa) to discriminate between the absence or presence of advanced firbosis in PBC patients. Finally, TE can also be used for fibrosis classification in PSC, as demonstrated by **Ehlken et al.,** where TE had an excellent overall performance (AUROC 0.978). This results in threshold values of ≥F1 = 6.6kPa (AUC= 0.63), ≥F2 = 8.8kPa (AUC= 0.91), ≥F3 = 9.6kPa (AUC= 0.95), F4 = 14.4kPa (AUC= 0.978).
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, imprecision, or indirectness.
- Consequently, we rated the quality of the observational studies of Corpechot et al., 2012, Cristoferi, L et al., 2021, Ehlken, H. et al., 2016, Mahmud, N. et al., 2019, Osman, K. T. et al., 2021, Zachou, K. et al., 2021 as LOW (⊕⊖⊖⊖).

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence (systematic review + single studies) for the endpoint ‘Stage of liver fibrosis’ was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO (1.4)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Corpechot et al. 2012	Not serious 0 questions(s) were answered with 'no' and considered to be of high risk of bias 1 question was answered with 'unclear' and considered to be of unclear risk of bias (2A).	PBC or PBC/AIH Patients with liver biopsy and TE recruited from the Department of Hepatology of Saint-Antoine Hospital (Paris, France).	Transient elastography	Liver Biopsy	Stage of liver fibrosis	Not serious	Diagnostic Cohort: 103 Monitoring Cohort: 150	Significant association between LSM and histological fibrosis stage ($P < 0.0001$). Optimal stiffness thresholds for fibrosis stage ≥F1, ≥F2, ≥F3, and =F4 were 7.1, 8.8, 10.7, and 16.9 kPa, respectively. High performance for the diagnosis of severe liver fibrosis (≥F3) or cirrhosis (F4), with both sensitivity and specificity ≥90%. On the other hand, rather poor sensitivity (despite high PPV and specificity) for the detection of mild (≥F1) or significant (≥F2) liver fibrosis.
Cristoferi, L. et al., 2021	Not serious 0 questions were answered with 'no' and considered to be of high risk of bias. 0 questions were answered with 'unclear' and considered to be of unclear risk of bias.	Italian PBC Registry	Transient elastography	Liver Biopsy	Stage of liver fibrosis	Not serious	Derivation cohort: 126 Validation cohort: 91	LSM was the only significant predictor of AF. Predictive value of LSM in identifying advanced fibrosis (F III-IV), as measured from the AUROC, was 0.89 (CI, 0.83, 0.95). Dual cut-off approach with a lower and a higher threshold to define areas of accurate prediction and a grey area where VCTE may not provide a reliable prediction of AF. Optimal lower threshold of 6.5 kPa (absence of AF): sensitivity and NPV were 0.91 and 0.96, respectively. Optimal higher threshold of 11.0 kPa (presence of AF): specificity and PPV were 0.99 and 0.94, respectively.
E. Anastasiou O et al., 2016	Included in Systematic Review by Wu et al, 2019							
Ehlken, H. et al., 2016	Not serious [2] 0 questions were answered with 'no' and considered to be	PSC Patients from the department of gastroenterology and hepatology at the University	Transient elastography	Liver Biopsy	Stage of liver fibrosis	Not serious	Total number of PSC Patients reviewed: 211	For the diagnosis of liver cirrhosis, TE had an excellent overall performance (AUROC 0.978). ≥F1, AUC= 0.63, Cutoff=6.6kPa ≥F2, AUC= 0.91, Cutoff=8.8kPa

	of high risk of bias. 2 questions(s) were answered with 'unclear' and considered to be of unclear risk of bias (2A, 3A)	Medical center Hamburg-Eppendorf, Germany					PSC patients with valid transient elastography: 130 Liver Biopsy: 62	≥F3, AUC= 0.95, Cutoff=9.6kPa F4, AUC= 0.978, Cutoff=14.4kPa
Hartl, J. et al., 2016		Included in Systematic Review by Wu et al, 2019						
Janik, M. K. et al., 2021		Not applicable, as there is no comparison between TE and biopsy.						
Mahmud, N. et al., 2019	Serious [1] 0 questions were answered with 'no' and considered to be of high risk of bias. 3 questions were answered with 'unclear' and considered to be of unclear risk of bias (2A, 3A, 4A).	Patients with AIH from the hospital of the University of Pennsylvania	Transient elastography	Liver Biopsy	Stage of liver fibrosis	Not serious	Analytic cohort of 53 patients	M-Probe: significant association between increasing kPa category and advanced fibrosis (p = 0.04). XL-Probe: no association between advanced fibrosis and increasing kPa category (p = 0.40).
Osman, K. T. et al., 2021	Not serious [2] 0 questions(s) were answered with 'high' and considered to be of high risk of bias. 2 questions were answered with 'unclear' and considered to be of unclear risk of bias (2A, 3A).	Patients with PBC from all Mayo Clinics in Minnesota (MN), Arizona (AZ) and Florida (FL).	Transient elastography	Liver Biopsy	Stage of liver fibrosis	Not serious	Total patients who had TE done n=286, Biopsy available n=63	LS correlated with fibrosis stage (r = 0.51, p <0.001). The optimal LS thresholds by TE for predicting histologic fibrosis stage ≥F1, ≥F2, ≥F3 and =F4 were 6.60 kPa (AUC 0.70), 7.00 kPa (AUC 0.65), 7.50 kPa (AUC 0.73), and 14.40 kPa (AUC 0.94), respectively. LS measured by TE had an enhanced ability to predict advanced fibrosis and cirrhosis when compared to biochemical markers such as ALP/ULN, APRI, total bilirubin, platelet count and albumin
Xu, Q. et al., 2017		Included in Systematic Review by Wu et al, 2019						

Zachou, K. et al., 2021	Not serious 0 questions(s) were answered with 'no' and considered to be of high risk of bias. 0 questions(s) were answered with 'unclear' and considered to be of unclear risk of bias.	P atients with AIH or PBC from the Department of Medicine and Research Laboratory of Internal Medicine, National Expertise Center of Greece in Autoimmune Liver Diseases, General University Hospital of Larissa, Larissa, Greece	Transient elastography	Liver Biopsy	Stage of liver fibrosis	Not serious	n = 134; 78 AIH, 56 PBC	AIH: LSM significantly correlated with the histological staging (r = 0.508, p < 0.001). The ROC curves for LSM were significantly better than chance in predicting = F3 (AUC 0.809; p < 0.001). According to the Youden's index, the threshold of LSM forpredicting F ≥ 2 fibrosis (AUC 0.776; p < 0.001) was >5.9 kPa [sensi-tivity: 90.6 (95%CI:75−98); specificity: 61% (95%CI:45−75)]. Threshold of LSM for ≥ F3 prediction was >9 kPa [sensitivity: 80% (95%CI:52−95.7), specificity: 73%(95%CI:60.3–83.4)]. The exclusion of AIH patients with high AST and/or ALT levels did not seem to affect the diagnosticaccuracy. PBC: LSM was significantly correlated with the histologicalstaging (r = 0.575, p < 0.001). The ROC curves for all markers were significantly better thanchance in predicting ≥ F3 fibrosis (LSM: AUC 0.997, p < 0.001). A threshold >11.9 kPa of LSM for the prediction of ≥ F3 had a good diagnostic accuracy [sensitivity [100% (95%CI:54−100), specificity 96% (95 %CI:86.3–99.9),PPV 75%, NPV 100%, diagnostic accuracy 96.43%]. The AUCs for predicting fibrosis ≥ F2 were not better than chance for all 5 markers (LSM: AUC 0.411).
Overall GRADE appraisal								**Publication Bias****
Stage of liver fibrosis	Not serious [2]	Not serious				Not serious	Not serious [3]	Undetected
GRADE	⊕⊕⊖⊖	LOW*						

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
**** No investigation of publication bias was performed, since less than ten studies were included.**
[1] Mahmud, N. et al., 2019 **study has an unclear blinding of the index test as well as of the reference standard due to its retrospective nature. Furthermore, the** interval between index test and reference standard is not given.
[2] There was no downgrading because there were no high-risk assessments and the unclear questions were mainly due to the retrospective nature of the study.
[3] Few patients, however in terms of the underlying rare disease we decided not to downgrade.

PICO 1.5 AIH, PBC, PSC Vitamin D supplementation

Population: AIH OR PBC OR PSC patient
Intervention: Vitamin D supplementation
Comparison: No vitamin D supplementation
Outcome: incident total, nonvertebral, and hip fractures

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
Our systematic review did not identify relevant studies investigating the PICO question.

PICO 2.1 AILE

Population: AIH patient
Intervention: Prednisolone AND/OR azathioprine
Comparison: No treatment
Outcome: Survival OR progression of fibrosis, Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis. The systematic search and screening revealed two relevant studies for this PICO question. A systematic review and network meta-analysis of Lu F.B. et al 2018 and a randomized controlled trial of Kirk A.P. et al 1980. In addition, the guideline expert working group members nominated one additional study. This is the Systematic review of Lamers M.M.H et al 2010.
The study of Kirk et al 1980 included adult patients as well as children in the analysis but provided no separate analysis for adult/children. Therefore, we divided this section not regarding adult and children, however included all studies in one analysis. The study details are shown in the corresponding evidence table.
The studies of Lu et al 2018 and Lamers et al 2010 both analyzed the biochemical remission, the mortality rates as well as adverse events in patients with AIH after treatment with Prednisolone and/or Azathioprine. In total six studies in both reviews were analyzing the addressed comparison (three included in both reviews), but almost all included trials use slightly different trial designs. To combine the results the authors in both reviews used different methods.
Lu et al 2018 used a network meta-analysis approach to combine the results of the individual studies. They calculated the OR of the direct comparisons as well as the indirect comparisons feasible because of the network-analysis. In addition, they provided a ranking of treatment effects (for biochemical remission). From the results alone, the chosen approach seems quite advantageous. However, if one includes the data basis on which the entire analysis is based, the calculations are based in part on individual studies and small study populations. Given the rare clinical picture, this is entirely understandable, but should be considered when evaluation the data.
Lamers et al 2010 refrain from calculating a meta-analysis and instead provide the absolute remission rates of the applied interventions. A direct comparison between the intervention and the comparison group is deliberately omitted here, presumably due to the different study designs and small study populations.

From methodological and qualitative point of view, no review is significantly superior to the other. Therefore, we included the results of both reviews in the narrative evaluation. Since it is not always replicable in the review of Lu et al 2018 on how many patients the individual comparisons are based on, we do not prepare a SOF table for this review and only summarize the data in a narrative approach.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint Survival (SR/META)
- For the endpoint 'mortality rate' Lu F.B. et al. 2018 analyzed 147 patients assigned to pred + AZA treatment, 135 to pred therapy, 51 to AZA therapy, 17 to placebo therapy. All included studies were randomized controlled trials.
- The results indicated that patients treated with pred had significantly decreased rates of mortality compared with patients treated with the placebo (OR, 0.14; 95% CI, 0.04-0.52). No significant differences in the mortality rates were identified between patients treated with pred and those treated with AZA (OR, 0.29; 95% CI, 0.06-1.51). In addition, patients treated with pred + AZA had significantly decreased rates of mortality compared with patients treated with the

placebo (OR, 0.12; 95% CI, 0.03-0.46) and AZA (OR, 0.10; 95% CI, 0.02-0.42). No statistical differences of mortality rate were identified between AZA therapy and placebo treatment.

- The Risk of bias analysis of the included studies revealed low risk of bias regarding selection, performance and detection bias and unclear risk of bias regarding attrition, reporting and other bias (Cochrane ROB 1, provided by the authors of the META). Therefore, we didn't downgrade regarding risk of bias.
- The included studies showed a degree of heterogeneity regarding intervention and comparison group. Considering the rare clinical picture, the fact that these studies were carried out between 1970 and 1980 and that different therapy options had started to be clarified at this time point, this seems understandable. Which is why no downgrades were performed for heterogeneity (inconsistency).
- We downgraded because of imprecision as from our perspective the included numbers of patients were too small for this form of analysis (network-approach).
- No downgrade was performed due to indirectness, as for the comparison if interested direct comparisons were available from the included studies.
- Consequently, we rated the quality for the Outcome 'Mortality rate' in the network-analysis of Lu et al 2018 as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

- Lamers M.M.H. et al. 2010 analyzed the effect of Prednisolone, Azathioprine or a combination of both in induction therapy of AIH treatment naïve adults and reported the observed 'mortality rate'. Seven studies evaluated the induction therapy in AIH patients, all were randomized controlled trials. The study was nominated by the guideline expert working group members for this PICO question.
- Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 1).
- As specified in the SoF table 1, PRED and combination of PRED+AZA therapy showed the lowest mortality rate of 15% resp. 7%, whereas AZA monotherapy showed a mortality rate of 30%. No treatment or placebo resulted in mortality rates of 56% resp. 39%.
- The authors of the systematic review provided no direct comparison of PRED and/or AZA versus no treatment. Probably this is due to the heterogeneity of the study designs of the included studies and is therefore plausible, that is why no downgrades were performed for heterogeneity (inconsistency).
- We downgraded because of serious risk of bias (Used Jadad score covers not all critical aspects of risk of bias analysis and studies with low quality studies were included in the analysis).
- No downgrades were performed due to imprecision and indirectness.
- Consequently, we rated the quality for the Outcome 'Survival' in the systematic review of Lamers et al 2010 as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).
  Using different approaches for analysis both reviews found a significant beneficial effect for prednisolone and PRED/AZA treatment compared to no treatment/placebo or AZA treatment alone regarding mortality rate in adult AIH patients. Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'survival' (SR/META) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 1: Summary of Findings Table PICO 2.1: Survival

Quality assessment#							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design#**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Pooled prevalence (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Mortality rate in Prednisolone studies (Follow up: 3-83 months), dose 10-60 mg daily												
5 studies	RCT	Serious[1]	Not Serious[2]	Not serious	Not serious	None	21/139 (15%)	n.s.	n/a.	n/a.	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL
Mortality rate in AZA studies (Follow up: 3-83 months), dose 50-100 mg daily												
4 studies	RCT	Serious[1]	Not Serious[2]	Not serious	Not serious	None	27/89 (30%)	n.s.	n/a.	n/a.	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL
Mortality rate in PRED+AZA studies (Follow up: 3-83 months)												
2 studies	RCT	Serious[1]	Not Serious[2]	Not serious	Not serious	None	3/44 (7%)	n.s.	n/a.	n/a.	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL
Mortality rate with Placebo												
2 studies	RCT	Serious[1]	Not Serious[2]	Not serious	Not serious	None	13/33 (39%)	n.s.	n/a.	n/a.	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL
Mortality rate No treatment												
1 study	RCT	Serious[1]	Not Serious[2]	Not serious	Not serious	None	15/27 (56%)	n.s.	n/a.	n/a.	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL

References: Lamers, Mieke M H. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. Journal of hepatology. 53. 2010

Footnotes:

[#] Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] We downgraded because of serious risk of bias (Used Jadad score covers not all critical aspects of risk of bias analysis and studies with low quality studies were included in the analysis).

[2] Some inconsistency in the included studies observed, probably this is due to the heterogeneity of the study designs of the included studies and is therefore plausible. Therefore, no downgrades due to inconsistency were performed.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

Endpoint: Survival (individual studies)

- The literature search and screening revealed one randomized controlled trial analyzing the outcome ‘Survival’. The study of Kirk et al 1980 (RCT) analyzed the long-term follow-up (at least 10 years) of patients with chronic active hepatitis receiving steroid treatment (15 mg daily) compared to patients receiving no treatment.
- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 2 in a narrative approach.
- Because most of the included studies resp. the included patients were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 2).
- In conclusion, the study showed a significant effect of predniso(lo)ne treatment on survival rates in AIH patients compared to no treatment.
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, imprecision, or indirectness.
- Consequently, we rated the quality of the individual studies for the outcome survival as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

The result of the individual study is agreement with the SR/META.
Including more studies and more patients we see the focus of the evidence with the systematic review/meta-analysis. Therefore, following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘survival’ (SR and individual studies) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 2.3 Survival (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Kirk et al. 1980	Not Serious	Patients with chronic active hepatitis (London)	Prednisolon (15 mg daily)	No treatment	Survival (10 years)	Not Serious	Pred: 13/22 (63%) Control: 6/22 (27%)	Pred: 13/22 (63%) Control: 6/22 (27%)
Kirk et al. 1980	Not Serious	Patients with chronic active hepatitis (London)	Prednisolon (15 mg daily)	No treatment	Median survival times	Not Serious	Time of death Control: 0-5 years n= 14, 6-10 years n=2 Prednisolone: 0-5 years n= 4, 6-10 years n= 4.	**Median survival times**: control: 3.3 years treatment groups 12.2 years. (P = 0.03).
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Response rate	Not Serious	Not serious				Not Serious	Not serious[3]	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH*						

***Since the majority of the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[3] **Only one study included; Few patient numbers.** However, in terms of the underlying rare disease we decided not to downgrade.

Endpoint Normalization of Liver enzymes (SR/META)

- For the endpoint 'remission rates' Lu F.B. et al. 2018 analyzed 147 patients assigned to pred + AZA treatment, 135 to pred therapy, 51 to AZA therapy, 17 to placebo therapy. All included studies were randomized controlled trials.
- The result of the direct comparisons indicated that patients treated with pred had significantly increased rates of remission compared with patients treated with AZA (OR, 0.20; 95% CI, 0.08-0.53) or placebo (OR, 0.04; 95% CI, 0.00-0.68). No significant differences of remission rates were identified for AZA vs Placebo: OR 3.56 (0.16, 78.85) as well as Pred + AZA vs placebo: OR 0.09 (0.00, 1.99).
- In the network comparison treatment with pred significantly increased remission compared with treatment with AZA (OR, 0.21; 95% CI, 0.06-0.71).
- Based on SUCRA, bude + AZA treatment (89.4) was ranked first, pred (69.1) was ranked second, pred + AZA (63.2) and CsA (62.8) were ranked fourth and placebo was ranked last (7.8).
- The Risk of bias analysis of the included studies revealed low risk of bias regarding selection, performance and detection bias and unclear risk of bias regarding attrition, reporting and other bias (Cochrane ROB 1, provided by the authors of the META). Therefore, we didn't downgrade regarding risk of bias.
- The included studies showed a degree of heterogeneity regarding intervention and comparison group. Considering the rare clinical picture, the fact that these studies were carried out between 1970 and 1980 and that different therapy options had started to be clarified at this time point, this seems understandable. Which is why no downgrades were performed for heterogeneity (inconsistency).
- We downgraded because of imprecision as from our perspective the included numbers of patients were too small for this form of analysis (network-approach).
- No downgrade was performed due to indirectness.
- Consequently, we rated the quality for the Outcome 'Mortality rate' in the network-analysis of Lu et al 2018 as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

- Lamers M.M.H. et al. 2010 analyzed the effect of Prednisolone, Azathioprine or a combination of both in induction therapy of AIH treatment naïve adults and reported the observed 'remission rate', here defined as defined as disappearance of symptoms; normal serum, bilirubin, and c-globulin levels; serum aminotransferase level normal or less than twice normal; normal hepatic tissue or minimal inflammation and no interface hepatitis. Seven studies evaluated the induction therapy in AIH patients, all were randomized controlled trials. Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 3).
- The study was nominated by the guideline expert working group members for this PICO question.
- As specified in the SoF table 3, PRED monotherapy as well as combination of PRED and AZA showed a remission rate of more than 40 % (RR (PRED vs PRED+AZA) = 0.98; 95% CI 0.65–1.47). Whereas the remission rate in AZA monotherapy was lower. From the patients randomized for Placebo non received remission.
- As the authors of the study didn't provide analyses for the comparison of PRED and/or AZA versus no treatment, as postulated by the PICO question, an estimate of the effect is not possible by these results. This may be due to the heterogeneity of the study designs of the included studies and is therefore plausible, that is why no downgrades were performed for heterogeneity (inconsistency).
- We downgraded because of serious risk of bias (Used Jadad score covers not all critical aspects of risk of bias analysis and studies with low quality studies were included in the analysis).
- No downgrades were performed due to imprecision or indirectness.
- Consequently, we rated the quality of the individual studies for the outcome 'Normalization of liver enzymes' as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Using different approaches for analysis both reviews found a significant beneficial effect for prednisolone and pred/aza treatment compared to no treatment/placebo or aza treatment alone regarding remission rate in adult AIH patients. Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘remission rate’ (SR/META) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 3: Summary of Findings Table PICO 2.1: Remission rate

Quality assessment[#]							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design[#]**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Pooled prevalence (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Remission rate in Prednisolone studies (Follow up: 3-83 months), dose 10-60 mg daily												
3 studies	RCT	Serious[1]	Not Serious[2]	Not serious	Not serious	None	40/95 (42%)	n.s.	n/a.	n/a.	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL
Remission rate in AZA studies (Follow up: 3-83 months), dose 50-100 mg daily												
4 studies	RCT	Serious[1]	Not Serious[2]	Not serious	Not serious	None	7/51 (14%)	n.s.	n/a.	n/a.	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL
Remission rate in PRED+AZA studies (Follow up: 3-83 months)												
2 studies	RCT	Serious[1]	Not Serious[2]	Not serious	Not serious	None	19/44 (43%)	n.s.	n/a.	n/a.	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL
Remission rate with Placebo												
2 studies	RCT	Serious[1]	Not Serious[2]	Not serious	Not serious	None	0/33	n.s.	n/a.	n/a.	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL

References: Lamers, Mieke M H. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. Journal of hepatology. 53. 2010

Footnotes:

[#] Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] We downgraded because of serious risk of bias (Used Jadad score covers not all critical aspects of risk of bias analysis and studies with low quality studies were included in the analysis).
[2] Some inconsistency in the included studies observed, probably this is due to the heterogeneity of the study designs of the included studies and is therefore plausible. Therefore, no downgrades due to inconsistency were performed.
Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

Endpoint: Normalization of Liver enzymes (individual studies)

- The literature search and screening revealed one randomized controlled trial analyzing the outcome ‘Level of Serum Aspartate Transaminase’. The study of Kirk et al 1980 (RCT) analyzed the long-term follow-up (at least 10 years) of patients with chronic active hepatitis receiving steroid treatment (15 mg daily) compared to patients receiving no treatment.
- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 4 in a narrative approach.
- In conclusion, the RCT of Kirk et al showed a fall of serum aspartate transaminases over the first four years and then reaching a plateau.
- As the study group is small, we downgraded due to serious imprecision.
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity or indirectness.
- Consequently, we rated the quality of the RCT of Kirk et al 1980 for the outcome ‘Normalization of liver enzymes’ as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

The result of the individual study is agreement with the SR/META.
Including more studies and more patients we see the focus of the evidence with the systematic review and following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘Normalization of liver enzymes’ (SR and individual studies) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 4: Narrative Summary of Findings PICO 2.3 Normalization of Liver enzymes (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**			
Kirk et al. 1980	Not Serious	Patients with chronic active hepatitis (London)	Prednisolone (15 mg daily)	No treatment	Serum Aspartate Transaminase	Not Serious	Pred: 22 Control: 22	The mean values of serum aspartate transaminase in the six control and 13 treated patients showed a fall over the first four years and then reached a plateau between normal and twice normal.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Normalization of Liver enzymes	Not Serious	Not serious				Not Serious	Not serious[3]	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH*						

***Since the included studies were randomized trials, the certainty of the evidence was graded as HIGH for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[3] **Only one study included; Few patient numbers.** However in terms of the underlying rare disease we decided not to downgrade.

Endpoint Adverse events (SR)

- Lamers et al. 2010 analyzed the effect of Prednisolone, Azathioprine or a combination of both in induction therapy of AIH treatment naïve adults and reported the observed ‘adverse events’. Seven studies evaluated the induction therapy in AIH patients, all were randomized controlled trials. Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 5).
- The study was nominated by the guideline expert working group members for this PICO question.
- The authors of the systematic review stated that frequencies and percentages of reported adverse events were not adequately mentioned in most studies. Therefore, we downgraded due to serious risk of bias.
- Lu et al 2018 reported the same in their analysis.
- No downgrades were performed due to imprecision or indirectness.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘adverse events’ (SR/META and individual studies) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 5: Summary of Findings Table PICO 2.1: Adverse events

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Pooled prevalence (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Adverse events in Prednisolon studies (Follow up: 3-83 months), dose 10-60 mg daily												
5 studies	RCT	Serious[1]	Not Serious	Serious[2]	Not serious	None	Patients receiving PRED had a number of well known steroid related adverse events.				MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL
Adverse events in AZA studies (Follow up: 3-83 months), dose 50-100 mg daily												
5 studies	RCT	Serious[1]	Not Serious	Serious[2]	Not serious	None	Adverse events associated with AZA treatment were gastrointestinal bleeding, leucopenia, trombopenia, and arthralgia.				MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL
Adverse events in PRED+AZA studies (Follow up: 3-83 months)												
2 studies	RCT	Serious[1]	Not Serious	Serious[2]	Not serious	None	Cushingoid appearance and diabetes mellitus were adverse events associated with the combination therapy PRED + AZA, but in a lower reported frequency than PRED monotherapy.				MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL

References: Lamers, Mieke M H. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. Journal of hepatology. 53. 2010

Footnotes:

[1] Serious risk of bias as frequencies and percentages of reported adverse events were not adequately mentioned in most studies. Therefore, we downgraded due to serious risk of bias.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

PICO 2.2 AILE Adults*

*The results for children and adolescents were presented separately.

Population: AIH patient
Intervention: Budesonide
Comparison: Prednisolone
Outcome: Rate of induction of biochemical remission without steroid-related side effects, Survival // progression of fibrosis // Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
There are two studies available for PICO question 2.2**.** For the section adults, this is the study of Manns et al. 2010 (Randomized controlled phase IIb trial).
For the section children and adolescents this is Woynarowski et al. 2013 (Randomized controlled phase IIb trial), which is a sub-analysis of the Manns et al. 2010 trial.

The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Complete Biochemical remission

- The literature search and screening revealed one randomized controlled phase IIb trial analyzing the outcome 'Biochemical response'. Since the included study is an RCT, the certainty of the evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
- Manns et al. 2010 (randomized controlled phase II trial) analyzed the effect of Budesonide + Azathioprine vs. Prednisone + Azathioprine on complete response without steroid-related side effects and complete biochemical response in AIH patients (aged 10 – 70). The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 1 in a narrative approach.
- In conclusion, the randomized controlled phase IIb trial of Manns et al. 2019 found a higher complete response rate without steroid-specific side effects as well as a higher complete biochemical remission rate at 6 months für Budesonide in comparison to Prednisone. When patients with AIH ≥18 years of age are analyzed separately, complete biochemical remission rates were also similar, indicating that the inclusion of children does not affect the overall results of this study. The subgroup analysis of the children and adolescent population of this study is presented separately within in the analysis of Woynarowski et al. 2013 publication in the section "Children and Adolescents only" below.
- No downgrades were performed due to risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'Complete Biochemical remission' was rated as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 2.2 Outcome "Complete Biochemical remission" (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**			
Manns et al. 2010	Not serious	Patients with AIH (10 – 70 years) in Germany	Budesonide (3 mg three times daily, or 3 mg twice daily) + Azathioprine	Prednisone (starting dose 4 mg/d tapered to 10 mg/d) + Azathioprine	Complete response (defined as complete biochemical remission ie, serum AST and ALT within normal range) without steroid-specific side effects at 6 months	Not serious	Budesonide: 47/100 Prednisone: 19/103	The primary end point was achieved in 47/100 patients given budesonide (47.0%) and in 19/103 patients given prednisone (18.4%) ($p < .001$; 97.5% 1-side confidence interval [CI] 16.2).
Manns et al. 2010	Not serious	Patients with AIH (10 – 70 years) in Germany	Budesonide (3 mg three times daily, or 3 mg twice daily) + Azathioprine	Prednisone (starting dose 4 mg/d tapered to 10 mg/d) + Azathioprine	Complete biochemical remission rate (ie, serum AST and ALT within normal range) at 6 months	Not serious	Budesonide: 60/100 Prednisone: 40/103	At 6 months, complete biochemical remission occurred in 60% (60/100) of the patients given budesonide versus 38.8% (40/103) of those given prednisone (P .001; CI: 7.7) When patients with AIH ≥18 years of age are analyzed separately, complete biochemical remission rates were also similar (54/81 (66.7%) in the budesonide treatment group and 31/76 (40.8%) in the prednisone treatment group (P < .001; CI: 10.8), indicating that the inclusion of children does not affect the overall results of this study.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Complete biochemical remission	Not Serious	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH						

*** Since the included study is a randomized controlled phase II trial, the certainty of evidence was grades as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

Endpoint: Adverse events

- There is one randomized controlled phase IIb trial available analyzing the outcome ‘Adverse events’. Manns et al. 2010 (Randomized controlled phase II trial) analyzed the occurrence of adverse events after treatment with Budesonide + Azathioprine vs. Prednisone + Azathioprine in AIH patients (aged 10 – 70). The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 2 in a narrative approach. Since the included study was an RCT, the certainty of evidence was rated as HIGH by default and then downgraded based on prespecified criteria.
- In conclusion, Manns et al. 2010 found a significantly lower rate of steroid-specific side effects for Budesonide in comparison to Prednisone.
- No downgrades were performed due to risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘Adverse events’ was rated as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 2.2 Outcome 'Adverse events' (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Manns et al. 2010	Not serious	Patients with AIH (10 – 70 years) in Germany	Budesonide (3 mg three times daily, or 3 mg twice daily) + Azathioprine	Prednisone (starting dose 4 mg/d tapered to 10 mg/d) + Azathioprine	Adverse events at 6 months	Not serious	Budesonide adverse events: 26/100 Prednisone adverse events: 53/103	Both study medications were well tolerated. Treatment-emergent adverse drug reactions reported in the budesonide (n = 102) and prednisone (n = 105) cohorts included weight increase (5.9%/19.0%), headache (11.8%/ 7.6%), mood alterations (9.8%/7.6%), muscular weakness (4.9%/7.6%), hypertension (2.9%/6.7%), and insomnia (1.0%/4.8%). 72.0% of those in the budesonide group did not develop steroid-specific side effects versus 46.6% in the prednisone group (P < .001; CI 12.3).
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Not serious	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH						

*** Since the included study is a randomized controlled phase II trial, the certainty of evidence was grades as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

PICO 2.2 AILE Children and Adolescents

Population: AIH patient
Intervention: Budesonide
Comparison: Prednisolone
Outcome: Rate of induction of biochemical remission without steroid-related side effects, Survival // progression of fibrosis // Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
There is one study available for PICO question 2.2 Children and Adolescents. This is the study of Woynarowski et al. 2013 (randomized controlled phase IIb trial).
The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Complete Biochemical remission

- The literature search and screening revealed one randomized controlled phase IIb trial analyzing the outcome 'Biochemical response'. Since the included study is a randomized controlled phase IIb trial, the certainty of the evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria. The study of Woynarowski et al. 2013 is a sub-analysis of the Manns et al. 2010 phase II randomized controlled trial described above in the adult section. Manns et al. analyzed the effect of treatment with Prednisolone + Azathioprine vs. treatment with Budesonide + Azathioprine on biochemical remission in AIH patients. Here, the results of the sub-analysis for children and adolescents were presented. The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 4 in a narrative approach.
- In conclusion, Woynarowski et al. 2013 sub-analysis of the randomized controlled phase IIb trial of Manns et al. 2019 found no statistical significant difference in complete response (defined as complete biochemical remission ie, serum AST and ALT within normal range) without steroid-specific side effects at 6 months and for complete biochemical remission rate (ie, serum AST and ALT within normal range) at 6 months between children and adolescent treated with Budesonide + Azathioprine in comparison to Prednisolone + Azathioprine. The reduction in mean ALT activity in the first six months proceeded slightly faster in the prednisone group than in the budesonide group; however, the differences did not attain statistical significance at any point. Mean IgG concentrations decreased between baseline and month 6 in both the budesonide group and the prednisone group. The initial decrease was faster in the prednisone group than in the budesonide group, with a statistically significant difference between the 2 groups at week 4. There were no statistically significant differences between the budesonide and prednisone groups at months 3 and 6.
- As the small number of the included children and adolescents is due to nature of the rare disease, we decided not to downgrade for imprecision.
- No downgrades were performed due to risk of bias, inconsistency, indirectness or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'Complete Biochemical remission' was rated as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

Table 4: Narrative Summary of Findings PICO 2.2 Children and Adolescents only Outcome "Complete Biochemical remission" (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Woynarowski et al. 2013	Not serious	Patients with AIH (9 – 17 years) in Germany	Budesonide (3 mg 3 times daily or 3 mg twice daily after biochemical remission) + Azathioprine	Prednisone (starting dose 40 mg/day, tapered to 10 mg/day according to a fixed high-dose or a low-dose regimen for early treatment responders) + Azathioprine	Complete response (defined as complete biochemical remission ie, serum AST and ALT within normal range) without steroid-specific side effects at 6 months	Not serious	Budesonide: 3/19 Prednisolone: 4/27	The primary efficacy endpoint— complete response to therapy without steroid-specific side effects—was achieved by 3 of 19 (16%) of the budesonidetreated patients and in 4 of 27 (15%) of the prednisonetreated patients. Differences were not statistically significant.
Woynarowski et al. 2013	Not serious	Patients with AIH (9 – 17 years) in Germany	Budesonide (3 mg 3 times daily or 3 mg twice daily after biochemical remission) + Azathioprine	Prednisone (starting dose 40 mg/day, tapered to 10 mg/day according to a fixed high-dose or a low-dose regimen for early treatment responders) + Azathioprine	Complete biochemical remission rate (ie, serum AST and ALT within normal range) at 6 months	Not serious	Budesonide: 6/19 Prednisone: 9/27	Biochemical remission at this time point in the study was achieved in 6 of 19 (32%) in the budesonide group and in 9 of 27 (33%) of those in the prednisone group. Differences were not statistically significant.

Woyna-rowski et al. 2013	Not serious	Patients with AIH (9 – 17 years) in Germany	Budesonide (3 mg 3 times daily or 3 mg twice daily after biochemical remission) + Azathioprine	Prednisone (starting dose 40 mg/day, tapered to 10 mg/day according to a fixed high-dose or a low-dose regimen for early treatment responders) + Azathioprine	Mean ALT concentration	Not serious	Budesonide: Overall patients: 19 Prednisone: Overall patients: 27	Mean ALT concentration decreased between baseline and month 6 from 338 U/L to 53 U/L in the budesonide group (P < .001) and from 510 U/L to 74 U/L in the prednisone group (P < .001). The reduction in mean ALT activity during segment A proceeded slightly faster in the prednisone group than in the budesonide group; however, the differences did not attain statistical significance at any point.
Woyna-rowski et al. 2013	Not serious	Patients with AIH (9 – 17 years) in Germany	Budesonide (3 mg 3 times daily or 3 mg twice daily after biochemical remission) + Azathioprine	Prednisone (starting dose 40 mg/day, tapered to 10 mg/day according to a fixed high-dose or a low-dose regimen for early treatment responders) + Azathioprine	Mean IgG concentration	Not serious	Budesonide: Overall patients: 19 Prednisone: Overall patients: 27	Mean IgG concentrations decreased between baseline and month 6 in both the budesonide group (from 2760 to 1884 mg/dL; P < .001) and the prednisone group (from 2910 to 1682 mg/dL; P < .001). The initial decrease was faster in the prednisone group than in the budesonide group, with a statistically significant difference between the 2 groups at week 4 (2260 vs 1750 mg/dL; P = .016). There were no statistically significant differences between the budesonide and prednisone groups at months 3 and 6.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Complete Biochemical remission	Not Serious	Not serious				Not serious	Not serious[1]	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH						

***Since the included study is a randomized controlled phase II trial, the certainty of evidence was grades as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
[1] As the small number of the included children and adolescents is due to nature of the rare disease, we decided not to downgrade for imprecision.

Endpoint: Adverse events

- The literature search and screening revealed one randomized controlled phase IIb trial analyzing the outcome ‘Biochemical response’. Since the included study is a randomized controlled phase IIb trial, the certainty of the evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria. The study of Woynarowski et al. 2013 (randomized controlled phase II trial) is a sub-analysis of the Manns et al. 2010 trial described above in the adult section. Manns et al. analyzed the occurrence of adverse events after treatment with Prednisolone + Azathioprine vs. treatment with Budesonide + Azathioprine in AIH patients. Here, the results of the sub-analysis for children and adolescents were presented. The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 5 in a narrative approach.
- In conclusion, the authors found that at month 6, the proportion of patients without predefined steroid-specific side effects was slightly, but not statistically significantly, higher in the budesonide group (53% vs 37%; P = NS).
- As the small number of the included children and adolescents is due to nature of the rare disease, we decided not to downgrade for imprecision.
- No downgrades were performed due to risk of bias, inconsistency, indirectness or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘Adverse events’ was rated as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

Table 5: Narrative Summary of Findings PICO 2.2 Outcome 'Adverse events' (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**			
Woyna-rowski et al. 2013	Not serious	Patients with AIH (9 – 17 years) in Germany	Budesonide (3 mg 3 times daily or 3 mg twice daily after biochemical remission) + Azathioprine	Prednisone (starting dose 40 mg/day, tapered to 10 mg/day according to a fixed high-dose or a low-dose regimen for early treatment responders) + Azathioprine	Adverse events at month six	Not serious	Budesonide: Overall patients: 19 Prednisone: Overall patients: 27	Both study medications were well tolerated. Segment A treatment-emergent adverse effects in the budesonide (n = 19) and prednisone (n = 27) groups included moon face (11% vs 44%; P = .01), acne (21% vs 26%; P = not significant [NS]), and skin striae (5% vs 11%; P = NS). At month 6, the proportion of patients without predefined steroid-specific side effects was slightly, but not statistically significantly, higher in the budesonide group (53% vs 37%; P = NS).
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Not serious	Not serious				Not serious	Not serious[1]	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH						

*** Since the included study is a randomized controlled phase II trial, the certainty of evidence was grades as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] As the small number of the included children and adolescents is due to nature of the rare disease, we decided not to downgrade for imprecision.

PICO 2.3 AILE

Population: AIH patient without biochemical remission under first-line treatment (azathioprine)
Intervention: Tacrolimus OR Ciclosporine OR TNFalpha blocking agents (infliximab/adalimumab)
Comparison: Mycophenolate mofetil
Outcome: Rate of biochemical remission, Survival OR progression of fibrosis/ Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G

GRADE – Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis. We divided this section in studies analyzing the treatment of adults (18 years or older) and treatment of children. The first section refers to studies of adults and the systematic search and screening revealed one relevant study for this PICO question. A Meta-analysis/systematic review of Abdollahi M et al 2020.
The second section – regarding children includes three studies. Those are the systematic review/meta-analysis of Zizzo A.N. et al 2017 as well as the retrospective cohort studies of Efe C et al 2018 and Nastasio S et al. 2019. The study details are shown in the corresponding evidence table.

SECTION 1: ADULTS (18 or older as specified in the inclusion criteria of the respective studies)

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint Biochemical remission

- Abdollahi M et al. 2020 analyzed the effect of 'Tacrolimus and Mycophenolate mofetil (MMF)' in adult AIH patients who failed or were unable to tolerate first-line therapy prior to liver transplantation regarding the endpoint 'biochemical remission' and included nine observational studies for tacrolimus and 16 observational studies for MMF in the analysis. The endpoint 'biochemical remission' was defined by the authors as 'the disappearance of symptoms, normal serum bilirubin, γ-globulin and serum aminotransferase levels. Because all the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see table 1).
- As specified in the SoF table 1, Tacrolimus and MMF both showed an effect on biochemical remission. In studies reporting the reason for using Tacrolimus or MMF, MMF showed a higher pooled remission rate than Tacrolimus among patients with intolerance to standard therapy. Among non-responders more participants seem to respond to Tacrolimus than to MMF (see "subgroup" analysis in table 1).
- Downgrades were performed from the authors of the META due to serious risk of bias (Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria) and serious heterogeneity (statistically significant heterogeneity) in the main analysis.
- None of the included studies analyzed second-line therapy of Tacrolimus or Ciclosporine or TNFalpha blocking agents (infliximab/adalimumab) to Mycophenolate mofetil directly, as presumed in the PICO-question. Therefore, the mentioned and described effects can only be estimated in an indirect way (factor of indirectness) and it could weaken the quality of the analysis further. However, the authors of the META-Analysis didn't downgrade due to this factor.
- In addition, no downgrades were performed due to imprecision.
- The authors of the systematic review found a dose response gradient in the studies analyzing MMF. However, an upgrade of methodological quality was not possible, as the authors already downgraded as specified above.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘biochemical remission’ was rated as VERY LOW (⨁⊖⊖⊖).

Table 1: Summary of Findings Table PICO 2.3: Biochemical remission

Quality assessment#							No. Of patients		Effect		Quality	Importance
No. Of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Pooled prevalence (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Biochemical remission in Tacrolimus studies (Follow up: 51 months), dose 2-6 mg daily**												
9 observational studies	Retrospective observational	Serious[1]	Serious [2]	Not serious	Not serious	None	112/157 (71.3%)	n.s.	68.9% (60.4-76.2)	n/a.	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
Biochemical remission in Mycophenolate mofentil (MMF) studies (Follow up: 38 months), dose: 0.5-2 g daily**												
16 observational studies	Retrospective observational	Serious[1]	Serious [2]	Not serious	Not serious	Dose response gradient	256/427 (59.9 %)	n.s.	59.6% (54.8-64.2)	n/a.	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
"Subgroup" analysis – analyzing studies specifying reason for using Tacrolimus or MMF							***Pooled biochemical remission rate***					
Patients with intolerance to standard therapy							**MMF**	**Tacrolimus**				
15 studies	Retrospective observational	-	-	-	-	-	73.5% (58.1-84.7)	56.6% (43.4-56.6),				
Patients with no response to standard therapy							**MMF**	**Tacrolimus**				
15 studies	Retrospective observational	-	-	-	-	-	40.8% (32.3-50.0)	59.1% (48.7-68.8)				

References: Abdollahi, M. et al. Tacrolimus and mycophenolate mofetil as second-line treatment in autoimmune hepatitis: Is the evidence of sufficient quality to develop recommendations? World J Gastroenterol. 26. 5896-5910. 2020

Footnotes:

[#] The here presented quality assessment is part of the above cited reference.

*****Since all included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

** here defined as the disappearance of symptoms, normal serum bilirubin, γ-globulin and serum aminotransferase levels.

[1] Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria.

[2] Statistically significant heterogeneity.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified; MMF: Mycophenolate mofetil

Endpoint Mortality

- Abdollahi M et al. 2020 analyzed the effect of '**Tacrolimus and Mycophenolate mofetil (MMF**)' in adult AIH patients who failed or were unable to tolerate first-line therapy prior to liver transplantation regarding the endpoint 'mortality' and included nine observational studies for tacrolimus and 16 observational studies for MMF in the analysis. Because all the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see table 2).
- As specified in the SoF table 2, the proportion of patients regarding the outcome 'mortality' was similar in MMF and Tacrolimus studies.
- Downgrades were performed from the authors of the META due to serious risk of bias (failure to develop and apply appropriate eligibility criteria).
- None of the included studies analyzed second-line therapy of Tacrolimus or Ciclosporine or TNFalpha blocking agents (infliximab/adalimumab) to Mycophenolate mofetil directly, as presumed in the PICO-question. Therefore, the mentioned and described effects can only be estimated in an indirect way (factor of indirectness) and it could weaken the quality of the analysis further. However, the authors of the META-Analysis didn't downgrade due to this factor.
- In addition, no downgrades were performed due to inconsistency, or imprecision.
- The authors of the systematic review strongly suspected publication bias in the studies analyzing MMF regarding this endpoint.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'mortality' in adults was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 2: Summary of Findings Table PICO 2.3: Mortality

Quality assessment#							No. Of patients		Effect		Quality	Importance
No. Of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Pooled rate (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Mortality in Tacrolimus studies (Follow up: 51 months), dose 2-6 mg daily												
9 observational studies	Retrospective observational	Serious[1]	Not serious	Not serious	Not serious	None	14/157 (8.9%)	n.s.	11.5% (95%CI: 7.1-18.1)	n/a	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
Mortality in Mycophenolate mofentil (MMF) studies (Follow up: 38 months), dose: 0.5-2 g daily												
16 observational studies	Retrospective observational	Serious[1]	Not serious	Not serious	Not serious	Publication bias strongly suspected	22/427 (5.2 %)	n.s.	9% (95%CI: 6.2-12.8)	n/a	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL

References: Abdollahi, M. et al. Tacrolimus and mycophenolate mofetil as second-line treatment in autoimmune hepatitis: Is the evidence of sufficient quality to develop recommendations? World J Gastroenterol. 26. 5896-5910. 2020

Footnotes:

 # The here presented quality assessment is part of the above cited reference.

*****Since all included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria.

Abbreviations: n/a. not applicable; n.s. not specified; MMF: Mycophenolate mofetil

Endpoint Adverse events

- Abdollahi M et al. 2020 analyzed the effect of 'Tacrolimus and Mycophenolate mofetil (MMF)' in adult AIH patients who failed or were unable to tolerate first-line therapy prior to liver transplantation regarding the endpoint 'adverse events' and included seven observational studies for tacrolimus and 13 observational studies for MMF in the analysis (frequencies and percentages of reported adverse events were not adequately reported in two studies in tacrolimus and in three studies in MMF). Because all included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see table 3).
- As specified in the SoF table 3, the pooled adverse event rate was similar for Tacrolimus and MMF.
- Downgrades were performed from the authors of the META due to serious risk of bias (failure to develop and apply appropriate eligibility criteria) and serious inconsistency (statistically significant heterogeneity).
- None of the included studies analyzed second-line therapy of Tacrolimus or Ciclosporine or TNFalpha blocking agents (infliximab/adalimumab) to Mycophenolate mofetil directly, as presumed in the PICO-question. Therefore, the mentioned and described effects can only be estimated in an indirect way (factor of indirectness) and it could weaken the quality of the analysis further. However, the authors of the META-Analysis didn't downgrade due to this factor.
- In addition, no downgrades were performed due to imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'adverse events' for adults was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 3: Summary of Findings Table PICO 2.3: Adverse events

Quality assessment#							No. Of patients		Effect		Quality	Importance
No. Of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Pooled rate (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Adverse events in Tacrolimus studies (Follow up: 51 months), dose 2-6 mg daily												
7 observational studies	Retrospective observational	Serious[1]	Serious [2]	Not serious	Not serious	None	28/143 (19.6%)	n.s.	25.5% (95%CI: 12.4-45.3)	n/a.	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
Adverse events in Mycophenolate mofentil (MMF) studies (Follow up: 38 months), dose: 0.5-2 g daily												
13 observational studies	Retrospective observational	Serious[1]	Serious [2]	Not serious	Not serious	None	97/416 (23.3 %)	n.s.	24.1% (95%CI: 15.4-35.7)	n/a.	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL

References: Abdollahi, M. et al. Tacrolimus and mycophenolate mofetil as second-line treatment in autoimmune hepatitis: Is the evidence of sufficient quality to develop recommendations? World J Gastroenterol. 26. 5896-5910. 2020

Footnotes:

 # The here presented quality assessment is part of the above cited reference.

*****Since all included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria.

[2] Statistically significant heterogeneity.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified; MMF: Mycophenolate mofetil

PICO 2.3 AILE SECTION CHILDREN

Population: AIH patient without biochemical remission under first-line treatment (azathioprine)
Intervention: Tacrolimus OR Ciclosporine OR TNFalpha blocking agents (infliximab/adalimumab)
Comparison: Mycophenolate mofetil
Outcome: Rate of biochemical remission, Survival OR progression of fibrosis/ Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G

SECTION 2: CHIDLREN (as specified in the inclusion criteria of the respective studies)
This second section – regarding children includes three studies. Those are the systematic reviews/meta-analysis of Zizzo A.N. et al 2017 as well as the retrospective cohort studies of Efe C et al 2018 and Nastasio S et al. 2019. The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint Biochemical Remission rate (META)

- Zizzo A. N. et al. 2017 analyzed the effect of 'Second-line agents' in pediatric (less than 18 years) AIH patients who failed or were unable to tolerate first-line therapy prior to liver transplantation regarding the endpoint 'response rate after 6 months of second-line agent'. Response was determined in this study as complete normalization of liver aspartate aminotransaminase (AST) and/or alanine. The META-analysis included 15 studies published between 1999 and 2015. Because all the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see table 1).
- As specified in the SoF table 4, the analyzed agents showed varying treatment effects. As none of the included studies analyzed second-line therapy of Tacrolimus or Ciclosporine or TNFalpha blocking agents (infliximab/adalimumab) to Mycophenolate mofetil directly, as presumed in the PICO-question, the mentioned and described effects can only be compared in an indirect way. This factor of indirectness weakens the quality of the analysis further. Therefore, we downgraded the quality of the evidence one level.
- In addition, we downgraded due to risk of bias, as the authors of the META reported moderate risk of bias of the included studies.
- No downgrades were performed due to imprecision, or inconsistency, since the reported heterogeneity, wide confidence intervals and low number of included patients is due the nature of the disease.
- Consequently, we rated the quality of the META-analysis of Zizzo et al. 2017 as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 4: Summary of Findings Table PICO 2.3: Response rate_children

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Treatment effect estimate (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Response rate ** in MMF studies (Follow up: 6 months)												
6 observational studies	Cohort, Case series	Serious[1]	Not serious [2]	Serious[3]	Not serious[4]	None	13/34 (38.23%)	-	0.364 (0.158-0.570)	n/a	VERY LOW ⨁⊖⊖⊖	CRITICAL
Response rate ** in Tacrolimus studies (Follow up: 6 months)												
2 observational studies	Case series	Serious[1]	Not serious [2]	Serious[3]	Not serious[4]	None	2/4 (50%)	-	0.500 (0.000-1.00)	n/a	VERY LOW ⨁⊖⊖⊖	CRITICAL
Response rate ** Cyclosporine studies (Follow up: 6 months)												
4 studies	Retrospective observational	Serious[1]	Not serious	Serious[3]	Not serious[4]	None	12/15 (80%)	-	0.836 (0.661-1.00)	n/a	VERY LOW ⨁⊖⊖⊖	CRITICAL
Response rate ** Budesonide studies (Follow up: 6 months)												
1 study	Retrospective observational	Serious[1]	-	Serious[3]	Not serious[5]	None	2/2 (100%)	-		n/a	VERY LOW ⨁⊖⊖⊖	CRITICAL
Response rate ** Sirolimus studies (Follow up: 3 months)												
1 study	Case series	Serious[1]	-	Serious[3]	Not serious[5]	None	2/4 (50%)	-		n/a	VERY LOW ⨁⊖⊖⊖	CRITICAL

Response rate ** Rituximab studies (Follow up: 3 months)												
1 study	Case series	Serious[1]	-	Serious[3]	Not serious[5]	None	2/2 (100%)	-		n/a	VERY LOW ⨁⊖⊖⊖	CRITICAL

References: Zizzo, Andréanne N. Second-line Agents in Pediatric Patients With Autoimmune Hepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 65. 2017

Footnotes:

*****Since all included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

** here defined as complete normalization of liver aspartate aminotransaminase (AST) and/or alanine.

[1] The authors of the review stated a moderate risk of bias for all included studies; therefore, we downgraded one level.

[2] Statistically significant heterogeneity, however in terms of the underlying rare disease we decided not to downgrade.

[3] No direct comparison of the intervention/comparison of interest, therefore we downgraded one level.

[4] Wide confidence intervals, few studies; however in terms of the underlying rare disease we decided not to downgrade.

[5] Only one study, few patients; however in terms of the underlying rare disease we decided not to downgrade.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified; MMF: Mycophenolate mofetil

Endpoint: Biochemical remission (individual studies)

- The literature search and screening revealed two observational study analyzing the outcome ‘Biochemical remission’. The study of Efe et al 2018 (retrospective cohort study) analyzed the complete biochemical remission in AIH patients after treatment with MMF (20–40 mg/kg twice daily) compared to Tacrolimus (0.05–0.1 mg/kg twice daily) as second-line therapy. In addition, the study of Nastasio et al. 2022 (retrospective cohort study) was included in the critical appraisal process through the clinical experts and analyzed the disease remission after Cyclosporin (CSA) as second line therapy (1.5 – 8mg/kg daily). The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 5 in a narrative approach.
- In conclusion, CSA (Nastasio et al. 2022) as well as MMF and Tacrolimus (Efe et al. 2018) induced remission in a proportion of patients non-responsive or intolerant to standard therapy. The direct comparison of MMF and Tacrolimus as second-line Therapy revealed no significant difference in the response rate of both agents (Efe et al). However, MMF and Tacrolimus both seemed to be more effective in inducing biochemical remission in patient’s intolerant to Corticosteroids or AZA (Group 1) than in non-responders to standard therapy (group 2, Efe et al 2018).
- We downgraded due to risk of bias since no adjustment of confounding factors was performed.
- No downgrades were performed due to heterogeneity, imprecision, or indirectness.
- Consequently, we rated the quality of the observational studies of Nastasio et al. 2022 and Efe et al 2018 as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘biochemical remission’ (META and individual studies) was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 5: Narrative Summary of Findings PICO 2.3 Response rate (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Nastasio et al. 2022	Serious (NOS 7/9, risk of bias regarding comparability domain)	AIH Patients < 18 years from Italy (non-responsive or intolerant to standard therapy)	Cyclosporine (CSA) as second-line therapy (1.5 – 8mg/kg daily)	-	Disease remission** Long-term follow-up (median time 6.3 years (4-15.5).	[2]Serious	All patients N=8 Five of 8 patients are in complete remission at the end of a follow-up (AIH-1, n = 2; AIH-2, n = 2; ASC, n = 1)	CSA treatment was associated with initial clinical and biochemical remission in a median period of 6 weeks (range: 4–8 weeks) in all patients but two who were shifted to CSA despite being in remission with conventional treatment, because of severe obesity and severe growth impairment.
Efe et al. 2018	Serious (NOS 7/9, risk of bias regarding comparability domain)	AIH Patients < 18 years from 13 hospitals in Europe, USA, Canada (non-responsive or intolerant to standard therapy).	MMF (20–40 mg/kg twice daily)	Tacrolimus (0.05–0.1 mg/kg twice daily)	Complete biochemical response***	Not serious	Total n=38 MMF group n=18 Tacrolimus group n=20	MMF 10/18 (55.6%) vs. Tacrolimus 13/20 (65%), p= 0.552
Efe et al. 2018	Serious (NOS 7/9, risk of bias regarding comparability domain)	AIH Patients < 18 years from 13 hospitals in Europe, USA, Canada	MMF (20–40 mg/kg twice daily)	Tacrolimus (0.05–0.1 mg/kg twice daily)	Complete biochemical response***	Not serious	MMF n= 9 Tacrolimus n= 8	MMF 8/9 (88.9%) vs. tacrolimus 7/8 (87.5%), p = 0.929

		(Group 1: intolerant to Corticosteroids or AZA).						
Efe et al. 2018	Serious (NOS 7/9, risk of bias regarding comparability domain)	AIH Patients < 18 years from 13 hospitals in Europe, USA, Canada (Group 2: did not respond to Corticosteroids or AZA).	MMF (20–40 mg/kg twice daily)	Tacrolimus (0.05–0.1 mg/kg twice daily)	Complete biochemical response ***	Not serious	MMF n= 9 Tacrolimus n= 12	MMF 2/9 (22.2%) vs. tacrolimus 6/12 (50%), p = 0.195
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Response rate	Serious[1]	Not serious				Not Serious	Not serious[5]	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

**** here defined as disappearance of symptoms, normalization of aminotransferases and gamma glutamyltranspeptidase activities, normalization of IgG levels, negative or < 1:40 autoantibody titre.**

******* A complete biochemical response was defined as normalization of serum aminotransferases and IgG levels at any time within 12 months after starting therapy. Anything less than a complete response was considered as a non-response

[1] **Serious risk of bias due to missing** adjustment of confounding factors, therefore we downgraded one level.

[2] No direct comparison of the intervention/comparison of interest.

[5] Few patients, however in terms of the underlying rare disease we decided not to downgrade.

Endpoint Adverse events (META)

- Zizzo A. N. et al. 2017 analyzed the effect of ‘Second-line agents’ in pediatric (less than 18 years) AIH patients who failed or were unable to tolerate first-line therapy prior to liver transplantation regarding the endpoint 'adverse events'. The META-analysis included 15 studies published between 1999 and 2015. Because all the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see table 6).
- As specified in the SoF table 1, all included studies showed adverse events with second-line therapy. As none of the included studies analyzed second-line therapy of Tacrolimus or Ciclosporine or TNFalpha blocking agents (infliximab/adalimumab) to Mycophenolate mofetil directly, as presumed in the PICO-question, the mentioned and described effects can only be compared in an indirect way. This factor of indirectness weakens the quality of the analysis further. Therefore, we downgraded the quality of the evidence one level.
- In addition, we downgraded due to risk of bias, as the authors of the META reported moderate risk of bias of the included studies.
- No downgrades were performed due to imprecision, or inconsistency, since the reported heterogeneity, wide confidence intervals and low number of included patients is due the nature of the disease.
- Consequently, we rated the quality of the META-analysis of Zizzo et al. 2017 as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)

Table 6: Summary of Findings Table PICO 2.3: Adverse events

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Treatment effect estimate (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Adverse events in MMF studies (Follow up: 6 months)												
6 studies (n=34)	Cohort, Case series	Serious[1]	Not Serious	Serious[3]	Not serious[4]	None	Studies on MMF reported no occurrences of nausea or vomiting. The study by Hennes el al reported abdominal pain in 1 of 4 children. The study by Aw et al reported leukopenia in 28% (7/25) of children and abdominal pain in 2 of 25 children. The pooled overall adverse event rate was estimated at 45% (95% CI (25–68%))				VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
Adverse events in Tacrolimus studies (Follow up: 6 months)												
2 studies (n=4)	Case series	Serious[1]	Not Serious	Serious[3]	Not serious[4]	None	Most studies on tacrolimus reported no occurrences of renal insufficiency, arterial hypertension, generalized edema, or opportunistic infections. One study reported headache in 30% (6/20) of children and 25% (4/20) had abdominal pain. The pooled overall adverse event rate was estimated at 42% (95% CI (0–85%)).				VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
Adverse events Cyclosporine studies (Follow up: 6 months)												
4 studies (n=15)	Retrospective observational	Serious[1]	Not Serious	Serious[3]	Not serious[4]	None	Studies on cyclosporine reported no occurrences of paresthesias. The study by Debray et al reported 1 child developing tremor and another, hypertension. They also reported a decrease in glomerular filtration rate that quickly improved with a dose decrease in 3 of their patients. Gum hyperplasia and hypertrichosis were reported in 2 studies with				VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL

							the majority of data originating from the abstract publication by Nastasio et al. These adverse effects were described as mild and resolved with dose tapering in all but 1 patient who required the drug to be discontinued. The pooled adverse event rate was estimated at 78% (95% CI (54%–100%)).		
Adverse events Budesonide studies (Follow up: 6 months)									
1 study (	Retrospective observational	Serious[1]	-	Serious[3]	Not serious[5]	None	The study by Zandieh et al stated that no adverse events had been reported on budesonide but does not specify how this was determined.	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
Adverse events Sirolimus studies (Follow up: 3 months)									
1 study	Case series	Serious[1]	-	Serious[3]	Not serious[5]	None	n.s.	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
Adverse events Rituximab studies (Follow up: 3 months)									
1 study	Case series	Serious[1]	-	Serious[3]	Not serious[5]	None	n.s.	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL

References: Zizzo, Andréanne N. Second-line Agents in Pediatric Patients With Autoimmune Hepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 65. 2017

Footnotes:

[#] The here presented quality assessment is part of the above cited reference.

*****Since all included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] The authors of the review stated a moderate risk of bias for all included studies; therefore, we downgraded one level.

[2] Heterogeneity observed, however in terms of the underlying rare disease we decided not to downgrade.

[3] No direct comparison of the intervention/comparison of interest, therefore we downgraded one level

[4] Wide confidence intervals, few studies, however in terms of the underlying rare disease we decided not to downgrade.

[5] Only one study, few patients, however in terms of the underlying rare disease we decided not to downgrade.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified; MMF: Mycophenolate mofetil

Endpoint: Adverse events (Individual studies)

- The literature search and screening revealed two observational study analyzing the outcome ‘Adverse events’. The study of Efe et al 2018 (retrospective cohort study) analyzed the adverse event rate in AIH patients after treatment with MMF (20–40 mg/kg twice daily) compared to Tacrolimus (0.05–0.1 mg/kg twice daily) as second-line therapy. In addition, the study of Nastasio et al. 2022 (retrospective cohort study) was included in the critical appraisal process through the clinical experts and analyzed the adverse events after Cyclosporin (CSA) as second line therapy (1.5 – 8mg/kg daily). The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 7 in a narrative approach.
- In conclusion, for CSA (Nastasio et al. 2022) as well as MMF and Tacrolimus (Efe et al. 2018) adverse events were reported in a proportion of patients non-responsive or intolerant to standard therapy. The direct comparison of MMF and Tacrolimus as second-line therapy revealed no significant difference in the adverse events rate of both agents (Efe et al 2018).
- None of the tacrolimus-treated patients as well as none of the CSA-treated patients experienced hypertension or significant renal dysfunction
- We downgraded due to risk of bias since no adjustment of confounding factors was performed.
- No downgrades were performed due to heterogeneity, imprecision, or indirectness.
- Consequently, we rated the quality of the observational studies of Nastasio et al. 2022 and Efe et al 2018 as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘adverse events’ (META and individual studies) was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 7: Narrative Summary of Findings PICO 2.3 Adverse events (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Nastasio et al. 2022	Serious (NOS 7/9, risk of bias regarding comparability domain)	AIH Patients < 18 years from Italy	Cyclosporine (CSA)as second-line therapy (1.5 – 8mg/kg daily)	-	Adverse events	[2]Serious	[5]All patients N=8 Five of 8 patients are in complete remission at the end of a follow-up (AIH-1, n = 2; AIH-2, n = 2; ASC, n = 1)	Hypertrichosis was observed in 9 of 20 patients (45%), it resolved in all patients either spontaneously or after cyclosporine tapering. Eleven patients (55%) presented gingival hyperplasia which disappeared in all once cyclosporine dosage was reduced. A significant increase in serum creatinine levels up to 1.2 mg/dL and 0.96 mg/dL was observed in 2 patients (10%), respectively. Neither arterial hypertension nor any other known CSA-related side effects were registered throughout the entire follow-up period
Efe et al. 2018	Serious (NOS 7/9, risk of bias regarding comparability domain)	AIH Patients < 18 years from 13 hospitals in Europe, USA, Canada (non-responsive or intolerant to standard therapy).	MMF (20–40 mg/kg twice daily)	Tacrolimus (0.05–0.1 mg/kg twice daily)	Adverse events	Not serious	Total n=38 MMF group n=18 Tacrolimus group n=20	MMF 8/18 (44.4%) vs. Tacrolimus 12/20 (60%), p= 0.338 None of the tacrolimus-treated patients experienced hypertension or signifcant renal dysfunction. Sollten die Adverse events hier noch näher ausgeführt werden?
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**

Adverse events	Serious[1]	Not serious	Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*			

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
**** here defined as disappearance of symptoms, normalization of aminotransferases and gamma glutamyltranspeptidase activities, normalization of IgG levels, negative or < 1:40 autoantibody titre.**
[1] **Serious risk of bias due to missing** adjustment of confounding factors, therefore we downgraded one level.
[2] No direct comparison of the intervention/comparison of interest.
[5] Few patients, however in terms of the underlying rare disease we decided not to downgrade.

PICO 2.4 AILE Therapie

Population: AIH patient without biochemical remission under first-line treatment (azathioprine)
Intervention: Mercaptopurine
Comparison: Mycophenolate mofetil
Outcome: Rate of biochemical remission, Survival OR progression of fibrosis/ Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
Our systematic review did not identify relevant studies investigating the PICO question.

PICO 2.5 AILE Patients

Population: AIH patient
Intervention: Monitoring of treatment with azathioprine metabolites (6-TGN and 6-MMP)
Comparison: No monitoring of treatment with azathioprine metabolites (6-TGN and 6-MMP)
Outcome: Rate of biochemical remission OR rate of azathioprine related side effects, Survival OR progression of fibrosis // Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
There is one study available for PICO question 2.5**.** This is the study of Candels et al. 2021 (Retrospective matched cohort study). The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Biochemical remission

- There is one observational study available for the outcome 'Biochemical remission'. Since Candels et al. 2021 is an observational study, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
- Candels et al. 2021 (Retrospective matched cohort study) analyzed the effect of management with thiopurines metabolite levels (personalized medicine) in comparison to management with traditional weight-based dosing without metabolite levels on biochemical response (defined as serum aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and IgG/globulin levels within the normal range) in AIH patients. The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 1 in a narrative approach.
- In conclusion, Candels et al. 2021 found that patients with metabolite measurements were more likely to maintain biochemical response within 6-months follow-up compared to those without measurements (77% vs. 60%). This remained true with data analysis based on clinicians who measure metabolites and those who do not (BR at 6 months: 84% vs 64%, p = 0.016).
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, imprecision, indirectness or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'Biochemical remission' was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 2.5 Outcome "Biochemical remission" (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Candels et al. 2021	Not serious	Patients with AIH in Denmark	Management with thiopurine metabolite levels (personalised medicine)	Management with traditional weight-based dosing without metabolite level	Biochemical response (defined as serum aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and IgG/globulin levels within the normal range)	Not serious	Patients managed with thiopurine metabolite levels: n = 109 Patients managed with traditional weight-based dosing without metabolite level n = 105	Patients with metabolite measurements were more likely to maintain BR within 6-month follow-up compared to those without measurements (77% vs. 60% respectively, p = 0.008), despite similar risk profiles between groups. This remained true with data analysis based on clinicians who measure metabolites and those who do not (BR at 6 months: 84% vs. 64%, p = 0.016).
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Biochemical remission	Not serious[1]	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊖⊖	LOW*						

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1]A referral bias exists in relation to disease severity in this study. In this study, those who had metabolite testing therefore had more severe or difficult-to-treat disease which warranted referral to a specific clinician with disease expertise (MAH). This was evidenced by higher prednisolone doses and number of patients on double/triple immunosuppression in the metabolite group compared to the nonmetabolite group. Conversely, patients without metabolite driven care were more likely to have stable disease at the outset, requiring lower corticosteroid doses with more patients on AZA/ MP monotherapy. This may reflect a less aggressive disease phenotype and explain the physician's confidence in not requesting metabolite levels. To counterbalance the existing bias, outcomes based on 1 clinician (MAH) performing metabolite levels and clinicians who never tested metabolite levels were also analysed. Therefore, we decided not to downgrade for risk of bias.

PICO: 2.6 AIH Therapy

Population: AIH patient under treatment in biochemical remission
Intervention: Drug withdrawal guided by liver biopsy (histological activity of AIH)
Comparison: Drug withdrawal not guided by liver biopsy
Outcome: Rate of relapse, Elevated liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AST

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
There are **4** studies available for PICO question **2.6.** These are four cohort studies by Ben Merabet 2021, Cavus 2022, Guirguis 2018 and Hartl 2015.
The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Rate of Relapse:

- The literature search and screening revealed two cohort studies analyzing the outcome 'Relapse rate'. A third study by Hartl was nominated by guideline expert working members.
  The study Ben Merabet 2021 (retrospective cohort study) analyzed the effect of treatment withdrawal in AIH patients with prolonged biochemical response, a subgroup of which were given biopsies before withdrawal, however no group differences were investigated.
  The study by Cavus 2022 (retrospective cohort study) analyzed the effect of treatment withdrawal of immunosuppressive treatment on risk of relapse. The authors describe a higher relapse rate in the entire group compared to the relapse rate of the group that received biopsies before withdrawal.
  In the study by Hartl 2015 (cohort study) the authors investigated whether patient selection influences relapse rates after treatment withdrawal and found that the relapse rates were similar in the group who had biopsies compared to non-biopsy group.
- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 1 in a narrative approach.
- In conclusion, the study by Cavus 2021 describes a higher relapse rate in the total group compared to the biopsy group, Hartal 2015 does not observe a group difference on relapse based on biopsy. The study by Ben Merabet 2021 does not provide direct evidence to support the results of the other studies.
- We downgraded the quality of evidence due to high risk of bias due to absence of adjustment of confounding factors in the included studies.
- No downgrades were performed due to heterogeneity or imprecision or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'relapse rate' was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 2.6 – Relapse rate (critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Ben Merabet 2021	Serious (NOS 6/9, risk of bias regarding comparability domain)	39 AIH patients from five community hospitals, two private centers in France	Treatment withdrawal guided by liver biopsy	N/A	Probability of relapse	Serious, lacking direct comparison	24/39 had biopsy 21/24 were responders 2/21 relapsed	88% of biopsy were histological responders of which 9% relapse rate
Cavus 2022	Serious (NOS 6/9, risk of bias regarding comparability domain)	18 AIH patients from a single center database in Instanbul, Turkey	Drug withdrawal guided by liver biopsy	Drug withdrawal not guided by liver biopsy	Relapse rate	Not serious	4/8 with biopsy 12/18 in entire group	50% with biopsy 67% in entire group
Hartl 2015	Serious (NOS 6/9, risk of bias regarding comparability domain)	28 AIH patients from a single center database in Hamburg	Drug withdrawal guided by liver biopsy	Drug withdrawal not guided by liver biopsy	Relapse rate	Not serious	5/11 with biopsy ?/28	46% relapse rate in biopsy and 46% in non-biopsy group
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Relapse rate	Serious[1]	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] We downgraded for risk of bias, due to 0 stars in the Newcastle-Ottawa comparability domain in all included studies.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Elevated liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AST:

- The literature search and screening revealed one retrospective cohort study analyzing the outcome ‘Elevated liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AST’ by Giurguis 2018.
- In the study by Giurguis 2018 the authors investigated whether biopsy before treatment withdrawal resulted in increased ALT or AST abnormalities during or post-treatment. The authors did not observe an effect below the $p < 0.05$ threshold, indicating that the observed group differences are not significant.
- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 2 in a narrative approach.
- In conclusion, the study by Giurguis 2018 does not observe a group difference on regarding elevated AST or ALT by performing biopsy during or post treatment.
- We downgraded the level of evidence due to risk of bias since no adjustment of confounding factors was performed in the included study.
- No downgrades were performed due to heterogeneity, imprecision, or indirectness or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘Elevated liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AST’ was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 2.6 – Elevated liver enzymes and OR serum transaminases (ALT/AST) (critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Giurguis 2018	Serious (NOS 6/9, risk of bias regarding comparability domain)	34 AIH patients from one center in USA	Treatment withdrawal guided by liver biopsy	Treatment withdrawal without liver biopsy	ALT upper limit of normal: Abnormal (≥45)	Not serious	**During treatment:** no biopsy 6/22 vs. biopsy 1/10 **Post treatment:** no biopsy 5/24 vs. biopsy 3/10	**During treatment:** no biopsy 27.3% vs. biopsy 10%, p = 0.39 **Post treatment:** no biopsy 20.8% vs. biopsy 30%, p = 0.57
Giurguis 2018	Serious (NOS 6/9, risk of bias regarding comparability domain)	34 AIH patients from one center in USA	Treatment withdrawal guided by liver biopsy	Treatment withdrawal without liver biopsy	ALT upper limit of normal: Abnormal (≥90)	Not serious	**During treatment:** no biopsy 1/22 vs. biopsy 0/22 **Post treatment:** no biopsy 1/24 vs. biopsy 1/10	**During treatment:** no biopsy 4,5% vs. biopsy 0%, p = 0.99 **Post treatment:** no biopsy 4.2% vs. biopsy 10%, p = 0.51
Giurguis 2018	Serious (NOS 6/9, risk of bias regarding comparability domain)	34 AIH patients from one center in USA	Treatment withdrawal guided by liver biopsy	Treatment withdrawal without liver biopsy	AST upper limit of normal: Abnormal (≥40)	Not serious	**During treatment:** no biopsy 6/22 vs. biopsy 1/10 **Post treatment:** no biopsy 6/24 vs. biopsy 2/10	**During treatment:** no biopsy 27.3% vs. biopsy 10.0%, p = 0.39 **Post treatment:** no biopsy 25% vs. biopsy 20%, p = 0.75
Giurguis 2018	Serious (NOS 6/9, risk of bias regarding comparability domain)	34 AIH patients from one center in USA	Treatment withdrawal guided by liver biopsy	Treatment withdrawal without liver biopsy	AST upper limit of normal: Abnormal (≥80)	Not serious	**During treatment:** no biopsy 2/22 vs. biopsy 0/10 **Post treatment:** no biopsy 3/24 vs. biopsy 1/10	**During treatment:** no biopsy 9.1% vs. biopsy 0.0%, p = 0.99 **Post treatment:** no biopsy 12.5% vs. biopsy 10.0% p = 0.99
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Relapse rate	Serious[1]	Not serious				Not serious	Not serious	None

GRADE	⨁⊖⊖⊖	VERY LOW*			

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
[1] We downgraded for risk of bias, due to 0 stars in the Newcastle-Ottawa comparability domain.

PICO 2.7 AILE

Population: AIH patient at first diagnosis (treatment naive)
Intervention: Induction of remission with low-dose Prednisolone (≥0.5mg/kg bodyweight)
Comparison: Induction of remission with high-dose Prednisolone (>0.5mg/kg bodyweight)
Outcome: Rate of biochemical remission, Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
There are three studies available for PICO question 2.7**.** Those are the systematic review and meta-analysis of Zhang et al. 2019 and the individual studies of Pape et al. 2019, a retrospective cohort study and Gordon et al. 2022, a retrospective cohort study. The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Biochemical remission rate (Systematic review)

- The literature search and screening revealed the systematic review of Zhang et al. 2019 analyzing the outcome 'rate of biochemical remission'. The review analyzed the effect of high-dose glucocorticoids (60mg/d or 1mg/kg/d) and low-dose glucocorticoids (40 to 50 mg/d or 0.5mg/d) on the rate of biochemical remission in AIH patients. The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 1 in a narrative approach. Since most of the included studies were observational, the quality of evidence was rated as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
- The biochemical remission rate in the high dose group was 0.79 (95% CI 0.72, 0.85) and in the low dose group 0.72 (95% CI 0.65, 0.78). The authors found no statistically significant difference for the results regarding children and adults.
- Since there is no direct comparison for high dose vs. low dose we downgraded for indirectness.
- We downgraded one level due to heterogeneity of the remission rates in both groups (I^2 ≥89% in both analyses).
- No downgrades were performed due to risk of bias, imprecision, or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'biochemical remission rate' of the systematic review of Zhang et al. 2019 was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 1: Summary of Findings Table PICO 2.7 Biochemical remission rate

Quality assessment[#]							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design[#]**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Pooled prevalence (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Biochemical remission rate: High dose group (60mg/d or 1mg/kg/d)												
10 studies (1585 participants)	Observational	Not serious	Serious [1]	Serious[2]	Not serious	None	n/a.	n/a.	0.79 (0.72 to 0.85)	n/a.	VERY LOW ⨁⊖⊖⊖	CRITICAL
Biochemical remission rate: Low dose group (40 to 50 mg/d or 0.5mg/d)												
15 studies (1720 participants)	RCT + Observational	Not serious	Serious[1]	Serious[2]	Not serious	None	n/a.	n/a.	0.72 (0.65 to 0.78)	n/a.	VERY LOW ⨁⊖⊖⊖	CRITICAL

References: Zhang, Chi Wu, Shan-Shan Dong, Xiao-Qin Wu, Zhao Zhao, Hong Wang, Gui-Qiang eng Meta-Analysis Systematic Review Medicine (Baltimore). 2019 Dec;98(52):e18313. doi: 10.1097/MD.0000000000018313.

Footnotes:

[#] Because most of the included studies were observational studies (only 3 RCTs included), the certainty of evidence was graded as LOW default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] We downgraded for substantial inconsistency (I^2 ≥89%), which could not be explained through further analyses (subgroup and sensitive analyses)

[2] Indirectness to the PICO question, as the different doses were not compared head-to-head and instead pooled prevalence rates are provided for each dose

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

Endpoint: Biochemical remission rate (normalization of IgG) (individual studies)

- The literature search and screening revealed one observational study analyzing the outcome ‘biochemical remission rate’. The study of Pape et al. 2019 (retrospective cohort study) analyzed the effect of high-dose Prednisolone (≥0.50 mg/kg/day) versus low-dose Prednisolone (<0.50 mg/kg/day) on the rate of biochemical remission in AIH patients. The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 2 in a narrative approach.
- In conclusion, the study of Pape et al. 2019 found that the rate of biochemical remission (normal IgG) by high-dose Prednisolone is similar to the biochemical remission by low-dose Prednisolone after 6 months.
- We downgraded one level due to a wide confidence interval, including positive and negative effects as well (imprecision).
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, indirectness or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘biochemical remission rate’ for the individual study was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 2.7 Outcome "Biochemical remission (normal IgG) (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Pape et al. 2019	Not Serious (NOS 8/9)	AIH Patients from 9 European centers	high-dose group: initial Predniso(lo)ne dose ≥0.50 mg/kg/day	low-dose group: <0.50 mg/kg/day	Biochemical remission (normal IgG) **after 6 months**	Not serious	**In remission:** high-dose group: 63.7% (116/182); low-dose group: 60.5% (52/86), p=0.61.	**aOR: 1.05 (95% CI, 0.59–1.86; P = .88)**
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Biochemical Remission (normal IgG)	Not Serious	Not serious				Not serious	Serious[1]	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] Wide confidence interval– including positive and negative effects, therefore we downgraded one level.

Endpoint: Biochemical remission rate (Normalization of serum transaminase (ALT/AST)) (individual studies)

- The literature search and screening revealed two observational studies analyzing the outcome ‘normalization of serum transaminase (ALT/AST)’. The study of Pape et al. 2019 (retrospective cohort study) analyzed the effect of high-dose Prednisolone (≥0.50 mg/kg/day) versus low-dose Prednisolone (<0.50 mg/kg/day) on the normalization of serum transaminase (ALT/AST) at 6 months and 1 year in AIH patients. The study of Gordon et al 2022 (retrospective cohort study) analyzed the effect of initial treatment with Prednisolone (30 (2-60) mg/day) versus no treatment with Prednisolone on the ALT values at 1, 3, 6 and 12 months in AIH patients. The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 3 in a narrative approach.
- In conclusion, the study of Pape et al. 2019 found that there is no significant difference in the rate of normalization of serum transaminase (ALT/AST) between high-dose Prednisolone and low-dose Prednisolone after 6 and 12 months. Gordon et al 2022 also found, that serum ALT levels had fallen within normal range in 69% and 76% of the patients after 6 and 12 months, respectively.
- We downgraded one level due to a wide confidence interval, including positive and negative effects as well (imprecision).
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, indirectness or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the individual studies for the endpoint ‘Biochemical remission rate normalization of serum transaminase (ALT/AST)’ was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

In summary, following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘biochemical remission rate’ (Systematic review and individual studies) was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 3: Narrative Summary of Findings PICO 2.7 Outcome 'Normalization of serum transaminases (ALT/AST)' (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Gordon et al. 2022	Not serious (NOS 8/9)	AIH Patients from UK	Initial starting dose 30 (2-60) mg/day Prednisolone	No treatment	ALT values (1, 3, 6 and 12 months)	Not Serious[2]	Treated patients, 1098/1186 (93%).	Among treated patients, 1098/1186 (93%) eventually achieved normal serum ALT values after median (range) 2 (0–135) months. Subsequently, 354 (32%) had at least one relapse (median 1 (1–6)). However, neither subsequent serum ALT values nor the percentage of patients attaining normal values after 3, 6 and 12 months showed links with initial dose.
Pape et al. 2019	Not Serious (NOS 8/9)	AIH Patients from 9 European centers	high-dose group: initial Predniso(lo)ne dose ≥0.50 mg/kg/day	low-dose group: <0.50 mg/kg/day	Normalization of Serum Transaminase (ALT/AST) **at 6 months**	Not serious	high-dose group: 70.5% (n = 198/281); low-dose group: 64.7% (110/170), p= 0.20.	**aOR: 1.21 (95% CI, 0.78–1.87; P = .38)**
Pape et al. 2019	Not Serious (NOS 8/9)	AIH Patients from 9 European centers	high-dose group: initial Predniso(lo)ne dose ≥0.50 mg/kg/day	low-dose group: <0.50 mg/kg/day	Normalization of Serum Transaminase (ALT/AST) **at 1 year**	Not serious	high-dose group: 76.2%; low-dose group: 77.6%; p= 0.77 (data available for 357 patients)	**aOR: 0.87 (95% CI, 0.50–1.50; P = .61)**
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Normalization of	Not serious	Not serious				Not serious	Serious[1]	None

ALT/AST					
GRADE	⨁⊖⊖⊖	VERY LOW*			

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] Wide confidence interval– including positive and negative effects, therefore we downgraded one step

[2] Intervention/comparator dissimilarity could be a kind of indirectness. As the mentioned effects are similar to the effects to the other comparisons, we didn't downgrade here.

Endpoint: Death / liver transplantation (Systematic review)

- The literature search and screening revealed the systematic review of Zhang et al. 2019 analyzing the outcome ‘death / liver transplantation’. The review analyzed the effect of high-dose glucocorticoids (60mg/d or 1mg/kg/d) and low-dose glucocorticoids (40 to 50 mg/d or 0.5mg/d) on the endpoint death or liver transplantation in AIH patients. The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 4 in a narrative approach. Since most of the included studies were observational, the quality of evidence was rated as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
- The endpoint event incidence in the high dose group was 0.03 (95% CI 0.02, 0.04) and in the low dose group 0.01 (95% CI 0.00, 0.01). The authors found no statistically significant difference for the results regarding children and adults.
- Since there is no direct comparison for high dose vs. low dose we downgraded for indirectness.
- No downgrades were performed due to risk of bias, imprecision, inconsistency or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘death / liver transplantation’ of the systematic review of Zhang et al. 2019 was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 4: Summary of Findings Table PICO 2.7 Outcome Death / liver transplantation

Quality assessment[#]							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design[#]**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Endpoint event incidence (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Death / liver transplantation: High dose group (60mg/d or 1mg/kg/d)												
10 studies (1585 participants)	Observational	Not serious	Not serious	Serious[1]	Not serious	None	n/a.	n/a.	0.03 (95% CI 0.02, 0.04)	n/a.	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
Death / liver transplantation: Low dose group (40 to 50 mg/d or 0.5mg/d)												
15 studies (1720 participants)	RCT + Observational	Not serious	Not serious	Serious[1]	Not serious	None	n/a.	n/a.	0.01 (95% CI 0.00, 0.01)	n/a.	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL

References: Zhang, Chi Wu, Shan-Shan Dong, Xiao-Qin Wu, Zhao Zhao, Hong Wang, Gui-Qiang eng Meta-Analysis Systematic Review Medicine (Baltimore). 2019 Dec;98(52):e18313. doi: 10.1097/MD.0000000000018313.

Footnotes:

[#] Because most of the included studies were observational studies (only 3 RCTs included), the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] Indirectness to the PICO question, as the different doses were not compared head-to-head and instead pooled prevalence rates are provided for each dose

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

Endpoint: Death / liver transplantation (individual studies)

- The literature search and screening revealed one observational study analyzing the outcome ‘death / liver transplantation’. The study of Gordon et al 2022 (retrospective cohort study) analyzed the rate of adverse events after ≤ or >0.5 mg/kg/day Prednisolone resp. ≤ or >35 mg Prednisolone/day in AIH patients. The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 5 in a narrative approach.
- In conclusion, the study of Gordon et al 2022 found a **significant** increase in all-cause death after initially high-dose Prednisolone (>35 mg/day or >0.5 mg/kg/day) compared to patients with < 0.5 mg/kg/day Prednisolone.
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, imprecision, indirectness or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘all-cause death’ for the individual study was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

The systematic review included more studies and participants. Therefore, we see the focus on the systematic review. Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘death / liver transplantation’ (Systematic review and individual studies) was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 5: Narrative Summary of Findings PICO 2.7 Outcome Death / Liver transplantation (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Gordon et al. 2022	Not serious (NOS 8/9)	AIH Patients from UK	initially receiving >35 mg/day or >0.5 mg/kg/day Prednisolone	< 0.5 mg/kg/day Prednisolone	All-cause death	Not serious	All patients N= 1267 ≤ or >0.5 mg/kg/day: n= 710 ≤ or >35 mg/day: n = 1084	≤ or >0.5 mg/kg/day: **HR 2.59 (1.39–4.84), p =.001** ≤ or >35 mg/day: **HR 2.22 (1.48–3.31) p = .005**
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Death / Liver transplantation	Not serious	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊖⊖	LOW*						

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

Endpoint: Adverse events (Systematic review)

- The literature search and screening revealed the systematic review of Zhang et al. 2019 analyzing the outcome ‘adverse events’. The review analyzed the effect of high-dose glucocorticoids (60mg/d or 1mg/kg/d) and low-dose glucocorticoids (40 to 50 mg/d or 0.5mg/d) on the rate of biochemical remission in AIH patients. The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 6 in a narrative approach. Since most of the included studies were observational, the quality of evidence was rated as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
- The glucocorticoid side effect rate in the high dose group was 0.42 [95% CI 0.30, 0.53] and in the low dose group 0.39 [95% CI 0.15, 0.63].
- Since there is no direct comparison for high dose vs. low dose we downgraded for indirectness.
- Substantial heterogeneity was found for both analyses, therefore we downgraded for inconsistency.
- No downgrades were performed due to risk of bias, imprecision or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘adverse events’ of the systematic review of Zhang et al. 2019 was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 6: Summary of Findings Table PICO 2.7 Outcome Adverse events

Quality assessment[#]							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design[#]**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Glucocorticoid side effect rate (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Adverse events: High dose group (60mg/d or 1mg/kg/d)												
3 studies (1228)	Observational	Not serious	Serious[1]	Serious[1]	Not serious	None	n/a.	n/a.	0.42 (0.30 to 0.53)	n/a.	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
Adverse events: Low dose group (40 to 50 mg/d or 0.5mg/d)												
5 studies (403 participants)	RCT + Observational	Not serious	Serious[1]	Serious[1]	Not serious	None	n/a.	n/a.	0.39 (0.15 to 0.63)	n/a.	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL

References: Zhang, Chi Wu, Shan-Shan Dong, Xiao-Qin Wu, Zhao Zhao, Hong Wang, Gui-Qiang eng Meta-Analysis Systematic Review Medicine (Baltimore). 2019 Dec;98(52):e18313. doi: 10.1097/MD.0000000000018313.

Footnotes:

[#] Because most of the included studies were observational studies (only 3 RCTs included), the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] Indirectness to the PICO question, as the different doses were not compared head-to-head and instead pooled prevalence rates are provided for each dose. Therefore, we downgraded one level.

[2] Substantial heterogeneity was found in both analyses (high dose group I^2 = 79,8%, low dose group I^2 = 96,8%). Therefore, we downgraded one level.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

Endpoint: Adverse events (individual studies)

- The literature search and screening revealed two observational studies analyzing the outcome ‘adverse events’. The study of Pape et al. 2019 (retrospective cohort study) analyzed the adverse event rate after high-dose Prednisolone (≥0.50 mg/kg/day) versus low-dose Prednisolone (<0.50 mg/kg/day). The study of Gordon et al 2022 (retrospective cohort study) analyzed the rate of adverse events after ≤ or >0.5 mg/kg/day Prednisolone resp. ≤ or >35 mg Prednisolone/day in AIH patients. The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 7 in a narrative approach.
- In conclusion, the study of Pape et al. 2019 found a **similar** rate of experienced steroid-related side effects between high-dose prednisolone and low-dose prednisolone. Gordon et al 2022 found that the rate of new onset of diabetes mellitus **is higher** in patients initially receiving >35 mg/day Prednisolone compared to those receiving ≤35 mg/day.
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, imprecision, indirectness or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘adverse events’ for the individual studies was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Since the two observational studies report different outcomes (onset of diabetes mellitus and steroid specific side effects), we see the focus of the evidence with the systematic review/meta-analysis. Therefore, following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘adverse events’ (Systematic review and individual studies) was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 7: Narrative Summary of Findings PICO 2.7 Outcome Adverse events (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Gordon et al. 2022	Not serious (NOS 8/9)	AIH Patients from UK	initially receiving >35 mg/day Prednisolone	receiving ≤35 mg/day Prednisolone	Adverse events_rate of new onset diabetes mellitus (NODM)	Not serious	>35 mg/day n = 434/1267 ≤35 mg/day n = 655/1267	Rate of NODM was 4.4% overall, after 5 (1–94) months, and was higher in those initially receiving >35 mg Prednisolone/day compared to those receiving ≤35 mg/day **6.5% vs. 3.5% p = .03 χ2**.
Pape et al. 2019	Not Serious (NOS 8/9)	AIH Patients from 9 European centers	high-dose group: initial predniso(lo)ne dose ≥0.50 mg/kg/day	low-dose group: <0.50 mg/kg/day	Adverse events	Not serious	high-dose group: 281/451 (62.3%) low-dose group: 170 (37.7%).	18.8% of patients in the low-dose group experienced steroid-related side effects during the first year of therapy compared with 21.3% of patients in the high-dose group; p=0.56. **18.1% vs. 21.3%, p=.56**
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Not serious	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊖⊖	LOW*						

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

PICO 2.8 AIH, PBC, PSC Silibinin

Population: AIH OR PBC OR PSC patient
Intervention: (Additional) Silibinin (INN) = silybin = silymarin = milk thistle
Comparison: No treatment or standard treatment
Outcome: Transplant-free survival OR progression of fibrosis, Normalization of liver enzymes

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
Our systematic review did not identify relevant studies investigating the PICO question.

PICO 2.9 AILE Adult Patients*

Population: AIH patient (Adults)
Intervention: Steroid-based treatment
Comparison: No steroid-based treatment
Outcome: Quality of life OR prevalence of depression

*The results for children and adolescents were presented separately.

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
There are six studies available for PICO question 2.9**.** Those are the studies of Janik et al. 2019 (Cross-Sectional Study), Michel et al. 2021 (Prospective cohort study), Schramm et al. 2014 (Cross-Sectional study), Sockalingam et al. 2012 (Cross-Sectional study), Takahashi et al. 2018 (Cross-Sectional study) and Wong et al. 2018 (Cross-sectional study). The studies of Michel et al. 2021, Schramm et al. 2014 and Sockalingam et al. 2012 were provided by the clinical experts after the systematic literature search.

The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Quality of Life

- There are four observational studies available for the outcome 'Quality of life'. Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
  The study of Janik et al. 2019 (Cross-sectional study) analyzed the effect of treatment with Budesonide in comparison to treatment with Prednisone on the health-related quality of life in AIH patients. Michel et al. 2021 (Prospective cohort study) analyzed the effect of treatment with steroids in comparison to Azathioprine monotherapy on the health-related quality of life in AIH patients. Furthermore, the study of Takashi et al. 2018 (Cross-sectional study) investigated the effect of treatment with Prednisolone in comparison to no treatment with Prednisolone on health-related quality of life in AIH patients. Additionally, Wong et al. 2018 (Cross-sectional study) analyzed the effect of treatment with corticosteroids in comparison to no treatment with corticosteroids on health-related quality of life in AIH patients.
- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 1 in a narrative approach.
- In conclusion, the studies by Takashi et al. 2018 and Wong et al. 2018, which include most subjects, both show a significant effect of treatment with steroids compared with treatment with no steroids on domains of different questionnaires for assessing the outcome health-related quality of life.
  Takashi et al. 2018 found that the worry domain of CLDQ was significantly higher in the patients with AIH treated with prednisolone than in those who did not receive prednisolone. Moreover, the dosage of prednisolone was negatively correlated with the worry domain score. Prednisolone treatment was not associated with the scores of SF-36 among the patients with AIH. Wong et al. 2018 found that corticosteroid use was significantly associated with lower Utility index value on the EQ-5D-5L and this was irrespective of being on low-dose corticosteroids (<10 mg prednisolone or <6 mg budesonide per day) or high-dose corticosteroids (≥prednisolone 10 mg or ≥6 mg budesonide per day). Corticosteroid use was associated with increased problems in the mobility and

usual activities and anxiety/depression domain. They did not find evidence of an association between corticosteroid use and the selfcare or pain/discomfort domains. Regarding the other additional health-related quality of life measures (FIS, CFQ, HADS-A and HADS-D) only the association between corticosteroid use and FIS reached statistical significance. Janik et al. 2019 found a higher score on the role physical and physical component score domains of the SF-36 of patients treated with Budesonide in comparison to Prednisone. The study of Michel et al. 2021 found no significant difference between patients receiving steroids vs. no steroids on CLDQ and EQ-5D-5L but this could be due to the small number of patients included in this study.

- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, imprecision, indirectness or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'Quality of Life' was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 2.9 Outcome "Quality of Life" (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Janik et al. 2019	Serious (no adjustment of confounders)	Patients with AIH in Poland	Treatment with Budesonide	Treatment with Prednisone	Health related Quality of life (measured via SF-36)	Serious	Patients treated with Budesonide: n = 13 Patients treated with Prednisone: n = 77	Budesonide vs. Prednisone domains of SF-36 QoI Role Physical 81 ± 32 vs 57 ± 42; p = 0.058 Physical Component Score 74 ± 21 vs 62 ± 22; p = 0.078. Other domains not significant.
Michel et al. 2021	Not serious	Patients with AIH in Germany	Treatment with steroids	Azathioprine monotherapy	Health related quality of life (measured with CLDQ and EQ-5D-5L)	Not serious	Patients treated with steroids: n = 67 Patients treated with Azathioprine monotherapy: n = 42	No significant difference between patients receiving steroids vs. no steroids in univariate analysis: <u>CLDQ total value</u> Steroids: beta − 0.09 (95% CI − 0.28, 0.10), p = 0.33 Azathioprine monotherapy: beta 0.03 (95% CI − 0.16, 0.22) p = 0.75 <u>EQ-5D-5L UI value</u> Steroids: beta − 0.14 (95% CI − 0.33, 0.05), p = 0.14 Azathioprine monotherapy: beta 0.10 (95% CI − 0.08, 0.29), p = 0.28
Takashi et al. 2018	Serious (assessment of the exposure)	Patients with AIH in Japan	Treatment with Prednisolone	No treatment with Prednisolone	Health related quality of life (CLDQ and SF-36)	Not serious	Patients treated with Prednisolone: n = 187 Overall number of AIH patients included in this study: 265	<u>CLDQ Overall Score</u> OR 1.37 (0.80–2.35), p = 0.248 <u>CLDQ domain scores</u> The adjusted OR of the worry domain was significantly higher in the patients with AIH treated with prednisolone (OR 1.79, P = 0.038) than in those who did not receive prednisolone. Moreover, the dosage of

								prednisolone was negatively correlated with the worry domain score (rs = -0.13, P = 0.026) <u>SF-36 scale and summary scores</u> Prednisolone treatment was not associated with the scores of SF-36 among the patients with AIH.
Wong et al. 2018	Not serious	Patients with AIH in the United Kingdom	Treatment with Corticosteroids	No treatment with Corticosteroids	Health-related quality of life and symptom impact information was collected using patient-reported EQ-5D-5L, FIS, CFQ and HADS tools.	Not serious	Patients treated with Corticosteroids: n = 545 Overall number of AIH patients included in this study: 990	<u>EQ-5D-5L Utility Index Value</u> We found that corticosteroid use was significantly associated with lower UI (β = -0.030, P = 0.006) and this was irrespective of being on low-dose corticosteroids (<10 mg prednisolone or <6 mg budesonide per day) or high-dose corticosteroids (≥prednisolone 10 mg or ≥6 mg budesonide per day). <u>EQ-5DL domains:</u> Corticosteroid use was associated with increased problems in the mobility (β = 0.307, P = 0.026) and usual activities (β = 0.426, P = 0.002), anxiety/depression domain (β = 0.267, P = 0.043). We did not find evidence of an association between corticosteroid use and the selfcare or pain/discomfort domains. <u>Additional HRQOL measures (FIS, CFQ, HADS-A and HADS-D):</u> Impaired HRQOL for corticosteroid users with respect to all HRQOL measures, with the association between corticosteroid use and FIS (β = 9.50, P <0.001) reaching statistical significance.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Quality of life	Not Serious[1]	Not serious[2]				Not serious[3]	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊖⊖	LOW*						

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] Janik et al. has a risk of bias regarding adjustment of confounding factors and Takashi et al. 2018 has as risk of bias due to assessment of the exposure by self-reports of patients. However, the study of Michel et al. 2021 and Wong et al. 2018 had a low risk of bias and included more patients, therefore we decided not to downgrade because of risk of bias.

[2] The studies by Takashi et al. 2018 and Wong et al. 2018, which include most subjects, both show a significant effect of treatment with steroids compared with treatment with no steroids on the outcome health-related quality of life. The study by Michel et al. 2021, which includes relatively few patients, shows no significant effect. We chose not to downgrade for heterogeneity.

[3] We found indirectness to the PICO question for Janik et al. 2019 because this study compared two steroids and therefore the comparison group differed from the PICO question. However, because the Janik et al. 2019 study includes few patients and the remaining studies matched the PICO question, we did not downgrade for indirectness.

Endpoint: Depression

- The literature search and screening revealed three observational studies analyzing the outcome ‘Depression’. Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
  The study of Schramm et al. 2014 (Cross-sectional study) analyzed the effect of treatment with Prednisolone versus any immunosuppression without Prednisolone on depressive symptoms measured with PHQ-9 questionnaire in AIH patients. The study of Sockalinga et al. 2012 (Cross-sectional study) analyzed the effect of treatment with Prednisone versus no treatment with Prednisone on depressive symptoms also measured with PHQ-9 in AIH patients. In addition, the study of Wong et al. 2018 analyzed the effect of treatment with corticosteroids on HADS-Depression score as well as on EQ-5DL anxiety /depression domain. The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 2 in a narrative approach.
- In conclusion, the study of Schramm et al. found that there is a significant association between depressive symptoms and steroid treatment. However, Sockalinga et al. found no significant difference in PHQ-9 scores for patients on Prednisone therapy compared to those not treated with Prednisone. Wong et al. 2018 found no significant difference in HADS-Depression score, but a significant effect on the EQ-5DL anxiety/depression domain for patients treated with corticosteroids compared to those not treated with corticosteroids. In discussion with the clinical experts, no downgrade was done for heterogeneity, as the observed heterogeneity seems explainable due to the variety of different questionnaires used to measure the outcome.
- The included studies measure the outcome depressive symptoms, which is somewhat indirect to the outcome of interest "prevalence of depression". In consultation with the clinical experts, we decided not to downgrade due to indirectness, as indirectness was to be expected for this outcome due to the different measurement methods.
- No downgrades were performed due to risk of bias, imprecision, or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint ‘Depression’ was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 2.7 Outcome 'Depression' (Critical Outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Schramm et al. 2014	Not serious	Patients with AIH in Germany	Treatment with Prednisolone	Any immuno-suppression without prednisolone	Depressive symptoms (PHQ-9)	Not serious	Treatment with prednisolone: n = 51 Any immune suppression without prednisolone: N = 41	Significant association between depressive symptoms and steroid treatment (standardized beta = 0.26, p = 0.014).
Sockalingam et al. 2012	Serious (no adjustment of confounding factors)	Patients with AIH in Canada	Treatment with Prednisone	No treatment with Prednisolone	Depressive symptoms (PHQ-9)	Not serious	Treatment with prednisone: n = 31 Patients included in this study: n = 52	There was no significant difference in PHQ9 (U = 425, p = 0.062) scores for patients on Prednisone therapy as compared to those not treated with prednisone. However, patients screening positive on the PHQ9 (score >10) had a significantly higher mean prednisone dose compared to those patients not screening positive (score <10) (7.88 ± 5.98 mg vs. 3.72 ± 4.98 mg, p = 0.04).
Wong et al. 2018	Not serious	Patients with AIH in the United Kingdom	Treatment with Corticosteroids	No treatment with Corticosteroids	Hospital Anxiety Depression Scale [HADS-D], EQ-5DL anxiety/depression domain	Not serious	Patients treated with Corticosteroids: n = 545 Overall number of AIH patients included in this study: 990	Hospital Anxiety Depression Scale [HADS-D] Beta 0.327 (-0.059, 0.713), p = 0.096 EQ-5DL domains: anxiety/depression domain (β = 0.267(0.009, 0.525), P = 0.043).
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Depressive symptoms	Not serious[1]	Not serious[2]				Not serious[3]	Not serious	None

GRADE	⨁⨁⨀⨀	LOW*			

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
[1] Sockalinga et al. has a risk of bias regarding adjustment of confounding factors. However, the study of Schramm et al. 2012 and Wong et al. 2018 had a low risk of bias and included more patients, therefore we decided not to downgrade because of risk of bias.
[2] Schramm et al. found a significant association between depressive symptoms and steroid treatment. Sockalinga et al. 2012 and Wong et al. 2018 found no significant association between prednisone treatment and depressive symptoms. In discussion with the clinical experts, no downgrade was done due to heterogeneity, as this seems explainable due to the variety of different questionnaires used to measure the outcome.
[3]The included studies measure the outcome depressive symptoms, which is somewhat indirect to the outcome of interest "prevalence of depression". In consultation with the clinical experts, we decided not to downgrade due to indirectness, as indirectness was to be expected for this outcome due to the different measurement methods.

PICO 2.9 AILE Children and Adolescents

Population: AIH patient (children and adolescents)
Intervention: Steroid-based treatment
Comparison: No steroid-based treatment
Outcome: Quality of life OR prevalence of depression

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
There is one study available for PICO question 2.9**.** This is the study of Bozzini et al. 2019 (Cross-sectional study).

The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Quality of Life

- The literature search and screening revealed one observational study analyzing the outcome 'Quality of Life'. Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
  The study of Bozzini et al. 2019 (Cross-sectional study) analyzed the effect of higher dose Prednisone in comparison to lower dose Prednisone on the health-related quality of life in AIH patients aged 5 to 18 years. The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 1 in a narrative approach.
- In conclusion, the study of Bozzini et al. 2019 found that the physical score was significantly lower in patients treated with higher Prednisone dose in comparison to patients treated with lower Prednisone dose. No differences were observed in the physical, emotional, social, school, or total scores between prednisone dose groups based on parental reports.
- We downgraded due to risk of bias and indirectness.
- No downgrades were performed due heterogeneity, imprecision, or other considerations.

  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'Quality of Life' was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 2.9 Outcome "Quality of Life" (Critical Outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Bozzini et al. 2019	Serious (no adjustment of confounders) [1]	Patients with AIH between 5 and 18 years in Brazil	Prednisone (<0.16 mg/kg/day) (Group A)	Prednisone (≥0.16 mg/kg/day) (Group B)	Health-related quality of life measured with PedsQL 4.0	Serious[2]	Prednisone (<0.16 mg/kg/day): n = 37 Prednisone (≥0.16 mg/kg/day) n = 38	Physical score was significantly lower in group B (Group A 87.5 [50 - 100] vs. Group B 75 [15.63 - 100], p = 0.006). No differences were observed in the physical, emotional, social, school, or total scores between prednisone dose groups based on parental reports.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Quality of life	Serious	Not serious				Serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
[1] Bozzini et al. 2019 has a risk of bias due to lack of adjustment of confounders. Therefore, we decided to downgrade one level.
[2] We found indirectness to the PICO question for Bozzini et al. 2019 because this study compared two different doses of Prednisone and therefore the comparison group differs from the PICO question.

PICO 3.1 AILE

Population: PBC patient
Intervention: UDCA
Comparison: No treatment
Outcome: Survival OR progression of fibrosis, Normalization of cholestatic liver enzymes AND/OR Alkaline Phosphatase AND/OR Bilirubin AND/OR GGT

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis. The systematic search and screening revealed 18 RCTs for this PICO question. Those RCTs are included in the Cochrane Review of Rudic et al. 2012. The review was not identified in the systematic search because it was beyond the search period. Since most of the relevant studies were published before 2000 and no RCTs were published thereafter, it is reasonable to conclude that no recent review is available. Therefore, we decided to use the review by Rudic et al. 2012, as it summarizes the relevant studies on this PICO question and is of high quality.
The review of Rudic et al. 2012 included adult patients as well as children in the analysis but provided no separate analysis for adult/children. Therefore, we divided this section not regarding adult and children, however included all studies in one analysis. The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint Survival
- Rudic et al. 2012 analyzed the effect of Ursodeoxycholic acid (UDCA) vs. placebo or no intervention in patients with PBC and reported the endpoint ‘all-cause mortality’. 14 trials were included for this analysis, and all were randomized controlled trials. Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 1).
- As specified in the SoF table 1, the results showed no significant difference in effect between UDCA and placebo or 'no intervention' on all-cause mortality.
- We downgraded because of serious risk of bias, as most of the included studies were judged by the authors of the systematic review as having high risk of bias.
- We downgraded one level for imprecision as the confidence interval of the effect estimate included harms as well as benefit of the intervention.
- No downgrades were performed due to indirectness, inconsistency or other considerations.
- Consequently, we rated the quality for the Outcome ‘Survival’ in the systematic review of Rudic et al. 2012 as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 1: Summary of Findings Table PICO 3.1: Survival

Quality assessment#							Illustrative comparative risks (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Quality of evidence (GRADE)*	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Control	UDCA vs. placebo or no intervention			
All-cause mortality											
14 (1391 participants)	RCT	Serious[1]	Not Serious	Not serious	Serious[2]	Not serious	66 per 1000	64 per 1000 (45 to 94)	RR 0.97 (0.67 to 1.42)	LOW ⊕⊕⊖⊖	CRITICAL

References: Rudic, J. S. et al. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev. 12. Cd000551. 2012

Footnotes:
#Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
***The authors of the systematic review provided a GRADE assessment of the included studies. However, we were unable to understand the ratings because the decisions were not transparently justified. We contacted the authors but did not receive any feedback. For this reason, we do not use the existing GRADE assessment of the authors of the systematic review.**

[1] We downgraded one level because of serious risk of bias, as most of the included studies were judged by the authors of the systematic review as having high risk of bias.
[2] We downgraded one level for imprecision as the confidence interval of the effect estimate included harms as well as benefit of the intervention.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

Endpoint Biochemical markers

- Rudic et al. 2012 analyzed the effect of Ursodeoxycholic acid (UDCA) vs. placebo or no intervention in patients with PBC and reported the endpoint ‘biochemical markers. 5 to 9 trials were included for this analysis, and all were randomized controlled trials. Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 2).
- As specified in the SoF table 2, UDCA significantly decreased serum bilirubin concentration, the activity of serum alkaline phosphatases, serum gamma-glutamyltransferase, serum aspartate aminotransferase and serum alanine aminotransferase.
- We downgraded because of serious risk of bias, as most of the included studies were judged by the authors of the systematic review as having high risk of bias.
- No downgrades were performed due to imprecision, indirectness, inconsistency or other considerations.
- Consequently, we rated the quality for the Outcome ‘Biochemical markers’ in the systematic review of Rudic et al. 2012 as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 2: Summary of Findings Table PICO 3.1: Biochemical markers

Quality assessment#							Illustrative comparative risks (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Quality of evidence (GRADE)*	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Control**	**UDCA vs. placebo or no intervention**			
Serum bilirubin concentration											
9 (881 participants)	RCT	Serious[1]	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	n.s.	The mean serum bilirubin concentration in the intervention groups was 8.69 lower (13.9 to 3.48 lower)	n.s	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL
Serum gamma-glutamyltransferase (GGT)											
5 (426 participants)	RCT	Serious[1]	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	n.s.	The mean serum GGT concentration in the intervention groups was 277.57 lower (337.84 to 217.30 lower)	n.s.	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL
Serum aspartate aminotransferase (AST)											
8 (782 participants)	RCT	Serious[1]	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	n.s.	The mean serum AST concentration in the intervention groups was 35.59 lower (42.88 to 28.30 lower)	n.s.	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL
Serum alkaline phosphatases (ALP)											
9 (754 participants)	RCT	Serious[1]	Not Serious	Not serious	Not serious	Not serious	n.s.	The mean serum ALP concentration in the intervention	n.s.	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL

								groups was 257.09 lower (306.25 to 207.92 lower)			
Serum alanine aminotransferase (ALT)											
8 (712 participants)	RCT	Serious[1]	Not Serious	Not Serious	Not Serious	Not Serious	n.s.	The mean serum ALT concentration in the intervention groups was 34.68 lower (43.04 to 26.33 lower)	n.s.	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL

References: Rudic, J. S. et al. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev. 12. Cd000551. 2012

Footnotes:
#Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
***The authors of the systematic review provided a GRADE assessment of the included studies. However, we were unable to understand the ratings because the decisions were not transparently justified. We contacted the authors but did not receive any feedback. For this reason, we do not use the existing GRADE assessment of the authors of the systematic review.**

[1] We downgraded one level because of serious risk of bias, as most of the included studies were judged by the authors of the systematic review as having high risk of bias.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

Endpoint: Serious adverse events

- Rudic et al. 2012 analyzed the effect of Ursodeoxycholic acid (UDCA) vs. placebo or no intervention in patients with PBC and reported the endpoint ‘serious adverse events’. 14 trials were included for this analysis, and all were randomized controlled trials. Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 3).
- As specified in the SoF table 3, there was no significant difference in the risk ratio for overall proportion of serious adverse events when comparing ursodeoxycholic acid with placebo or no intervention. In the ursodeoxycholic group 94 serious adverse events were reported versus 107 serious adverse events in the control group of the included trials.
- We downgraded because of serious risk of bias, as most of the included studies were judged by the authors of the systematic review as having high risk of bias.
- We downgraded one level for imprecision as the confidence interval of the effect estimate included harms as well as benefit of the intervention.
- No downgrades were performed due to indirectness, inconsistency or other considerations.
- Consequently, we rated the quality for the Outcome ‘serious adverse events’ in the systematic review of Rudic et al. 2012 as LOW (⨁⨁⊖⊖).

Table 3: Summary of Findings Table PICO 3.1: Serious adverse events

Quality assessment#							Illustrative comparative risks (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Quality of evidence (GRADE)*	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Control	UDCA vs. placebo or no intervention			
Serious adverse events											
14 (1382 participants)	RCT	Serious[1]	Not Serious	Not serious	Serious[2]	Not serious	156 per 1000	136 per 1000 (106 to 174)	RR 0.87 (0.68 to 1.12)	LOW ⊕⊕⊖⊖	CRITICAL

References: Rudic, J. S. et al. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev. 12. Cd000551. 2012

Footnotes:
#Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
***The authors of the systematic review provided a GRADE assessment of the included studies. However, we were unable to understand the ratings because the decisions were not transparently justified. We contacted the authors but did not receive any feedback. For this reason, we do not use the existing GRADE assessment of the authors of the systematic review.**

[1] We downgraded one level because of serious risk of bias, as most of the included studies were judged by the authors of the systematic review as having high risk of bias.
[2] We downgraded one level for imprecision as the confidence interval of the effect estimate included harms as well as benefit of the intervention.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

PICO: 3.2 PBC Therapy

Population: PBC patient with inadequate response to UDCA Intervention
Intervention: UDCA+bezafibrate
Comparison: UDCA
Outcome: Biochemical response OR Survival OR progression of fibrosis, Normalization of cholestatic liver enzymes AND/OR Alkaline Phosphatase AND/OR Bilirubin AND/OR GGT

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
There is **one** study available for PICO question **3.2 with bezafibrate.** This is the systematic review and meta-analysis by Khakoo et al 2022**.** The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: All-cause mortaliy

- Khakoo et al. 2022 investigated Bezafibrate mono or combination therapy compared with UDCA mono or combination therapy and included five randomized controlled trials in its meta-analysis.
- As specified in the SoF table 1, Bezafibrate compared to Bezafibrate + UDCA have similar risks for all-cause mortality.
- GRADE evaluation was performed in the original article and is adapted for the purpose of this summary of findings table.
  Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default.
- Khakoo et al. chose to downgrade to certainty of evidence once due to serious risk of bias in the included studies and twice for very serious imprecision.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint all-cause mortality by Khakoo et al (Systematic Review and meta-analysis) was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 1: Summary of Findings Table PICO 3.2 Bezafibrate + UDCA vs Bezafibrate alone – all-cause mortality

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
All-cause mortality												
5 (n = 187)	RCTs	Serious[1]	Not serious	Not serious	Very serious [2]	None	NA	NA	Risk difference 0.02; 95% CI − 0.06 to 0.09	NA	VERY LOW ⨁⨀⨀⨀	CRITICAL

Reference: Khakoo et al. Efficacy and Safety of Bezafibrate Alone or in Combination with Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary Cholangitis: Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2022 Sep 30.

Footnotes: (please note: GRADE evaluation adapted from original article)

[1] There were concerns about blinding of participants and personnel and therefore, we rated down for study limitations

[2] There were very few events between the two groups in the setting of short follow-up. We rated down twice for imprecision

Endpoint: Biochemical response: Serum alkaline phosphatase

- Khakoo et al. 2022 investigated Bezafibrate mono or combination therapy compared with UDCA mono or combination therapy and included six randomized controlled trials in its meta-analysis.
- As specified in the SoF table 2, Bezafibrate + UDCA compared to Bezafibrate alone reduces serum ALP concentration.
- GRADE evaluation was performed in the original article and is adapted for the purpose of this summary of findings table. Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default.
- The authors chose to downgrade the certainty of evidence once due to serious risk of bias.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint Serum Alkaline phosphatase by Khakoo et al (Systematic Review and meta-analysis) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 2: Summary of Findings Table PICO 3.2 Bezafibrate + UDCA vs Bezafibrate alone – serum alkaline phosphatase

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Serum alkaline phosphatase												
6 (n = 210)	RCTs	Serious[1]	Not serious	Not serious	Not serious	None	NA	NA	-159.04 U/L (95%CI -186,45 to -131.62)	NA	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL

Reference: Khakoo et al. Efficacy and Safety of Bezafibrate Alone or in Combination with Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary Cholangitis: Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2022 Sep 30.

Footnotes: (please note: GRADE evaluation adapted from original article)
[1] There were concerns about blinding of participants and personnel and therefore, we rated down for study limitations

Endpoint: Biochemical response: Serum Total Bilirubin

- Khakoo et al. 2022 investigated Bezafibrate mono or combination therapy compared with UDCA mono or combination therapy and included four randomized controlled trials in its meta-analysis.
- As specified in the SoF table 3, Bezafibrate + UDCA compared to Bezafibrate alone has little to no effect on total serum bilirubin.
- GRADE evaluation was performed in the original article and is adapted for the purpose of this summary of findings table.
  Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default.
- The authors chose to downgrade the certainty of evidence once due to serious risk of bias and serious imprecision.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint Serum Alkaline phosphatase by Khakoo et al (Systematic Review and meta-analysis) was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 3: Summary of Findings Table PICO 3.2 Bezafibrate + UDCA vs Bezafibrate alone –serum total bilirubin

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Serum total bilirubin												
4 (n = 165)	RCTs	Serious[1]	Not serious	Not serious	Serious [2]	None	NA	NA	− 0.19 mg/dL 95% CI − 0.35 to − 0.04.	NA	LOW ⊕⊕⊖⊖	CRITICAL

Reference: Khakoo et al. Efficacy and Safety of Bezafibrate Alone or in Combination with Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary Cholangitis: Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2022 Sep 30.

Footnotes: (please note: GRADE evaluation adapted from original article)
[1] There were concerns about blinding of participants and personnel and therefore, we rated down for study limitations
[2] The upper boundary of the confidence interval shows a small increase in TB.

Endpoint: Biochemical response: Serum GGT

- Khakoo et al. 2022 investigated Bezafibrate mono or combination therapy compared with UDCA mono or combination therapy and included four randomized controlled trials in its meta-analysis.
- As specified in the SoF table 4, Bezafibrate + UDCA compared to Bezafibrate alone reduces serum GGT.
- GRADE evaluation was performed in the original article and is adapted for the purpose of this summary of findings table.
  Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default.
- The authors chose to downgrade the certainty of evidence once due to serious risk of bias and twice due to serious imprecision.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint Serum Alkaline phosphatase by Khakoo et al (Systematic Review and meta-analysis) was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 4: Summary of Findings Table PICO 3.2 Bezafibrate + UDCA vs Bezafibrate alone – serum GGT

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Serum GGT												
4 (n = 161)	RCTs	Serious[1]	Not serious	Not serious	Very Serious [2]	None	NA	NA	−106.50; 95% CI − 146.81 − 66.19	NA	LOW ⊕⊕⊖⊖	CRITICAL

Reference: Khakoo et al. Efficacy and Safety of Bezafibrate Alone or in Combination with Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary Cholangitis: Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2022 Sep 30.

Footnotes: (please note: GRADE evaluation adapted from original article)

[1] There were concerns about blinding of participants and personnel and therefore, we rated down for study limitations

[2] There were very few events between the two groups in the setting of short follow-up. We rated down twice for imprecision

Endpoint: Biochemical response: Serum IgM

- Khakoo et al. 2022 investigated Bezafibrate mono or combination therapy compared with UDCA mono or combination therapy and included four randomized controlled trials in its meta-analysis.
- As specified in the SoF table 5, Bezafibrate + UDCA compared to Bezafibrate are not significantly different regarding serum IgM.
- GRADE evaluation was performed in the original article and is adapted for the purpose of this summary of findings table.
  Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default.
- The authors chose to downgrade the certainty of evidence once due to serious risk of bias and once due to serious inconsistence.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint Serum Alkaline phosphatase by Khakoo et al (Systematic Review and meta-analysis) was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 5: Summary of Findings Table PICO 3.2 Bezafibrate + UDCA vs Bezafibrate alone – Serum IgM

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Serum IgM												
4 (n = 161)	RCTs	Serious[1]	Serious2	Not serious	Not serious	None	NA	NA	− 0.17 IU/L; 95% CI − 0.65 to 0.32	NA	LOW ⊕⊕⊖⊖	CRITICAL

Reference: Khakoo et al. Efficacy and Safety of Bezafibrate Alone or in Combination with Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary Cholangitis: Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2022 Sep 30.

Footnotes: (please note: GRADE evaluation adapted from original article)
[1] There were concerns about blinding of participants and personnel and therefore, we rated down for study limitations
[2] The I^2 was 89%, suggesting moderate heterogeneity and the upper boundary of the confidence interval shows an increase in serum IgG levels showing imprecision. Acknowledging both of these limitations, we rated down by one

Endpoint: Adverse events leading to treatment discontinuation

- Khakoo et al. 2022 investigated Bezafibrate mono or combination therapy compared with UDCA mono or combination therapy and included six randomized controlled trials in its meta-analysis.
- As specified in the SoF table 6, Bezafibrate + UDCA compared to Bezafibrate are not significantly different regarding adverse events leading to treatment discontinuation.
- GRADE evaluation was performed in the original article and is adapted for the purpose of this summary of findings table.
  Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default.
- The authors chose to downgrade the certainty of evidence once due to serious risk of bias and once due to serious inconsistence.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint Serum Alkaline phosphatase by Khakoo et al (Systematic Review and meta-analysis) was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 6: Summary of Findings Table PICO 3.2 Bezafibrate + UDCA vs Bezafibrate alone – Adverse events leading to treatment discontinuation

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Adverse events leading to treatment discontinuation												
6 (n = 210)	RCTs	Serious[1]	Serious2	Not serious	Not serious	None	NA	NA	4 events in total. Distribution unclear		LOW ⊕⊕⊖⊖	CRITICAL

Reference: Khakoo et al. Efficacy and Safety of Bezafibrate Alone or in Combination with Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary Cholangitis: Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2022 Sep 30.

Footnotes: (please note: GRADE evaluation adapted from original article)
[1] There were concerns about blinding of participants and personnel and therefore, we rated down for study limitations.
[2] There were few events, and the overall sample size was small.

PICO: 3.2 PBC Therapie

Population: PBC patient with inadequate response to UDCA Intervention
Intervention: UDCA+obeticholic acid (OCA)
Comparison: UDCA
Outcome: Biochemical response OR Survival OR progression of fibrosis, Normalization of cholestatic liver enzymes AND/OR Alkaline Phosphatase AND/OR Bilirubin AND/OR GGT

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
There are **2** studies available for PICO question **3.2 PBC therapy – obeticholic acid.**
No systematic reviews or meta-analyses were identified.
We found two randomized controlled trials by Hirschfield et al 2015 and Nevens et al 2016. The studies by Bowlus et al 2020 and Trauner et al 2019 were also identified, but they represent open-label extension studies of the original POISE study by Nevens et al 2016 and are not considered here.
The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Biochemical response: Serum alkaline phosphatase (ALP)

- The randomized controlled trial by Hirschfield et al 2015 analyzed the effect of UDCA + obeticholic acid (in three different dosages) vs UDCA alone and found that obeticholic acid reduces mean relative alkaline phosphatase levels.
- The randomized controlled trial by Nevens et al 2016 the authors compared the effect of obeticholic acid vs placebo, while both groups received background UDCA therapy and found that a higher percentage of less than 1.67 times the upper limit of the normal range with both dosages of obeticholic acid.
  The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 7 in a narrative approach.
- All included studies were randomized controlled trials; accordingly, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
- No downgrades were performed due to risk of bias, inconsistence, imprecision, indirectness or other considerations
- In summary, therapy with obeticholic acid reduces alkaline phosphates In both articles (Hirschfeld et al 2015 and Nevens et al 2016)
- Consequently, we rated the quality evidence as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

Table 7: Narrative Summary of Findings PICO 3.2 PBC therapy – obeticholic acid – Biochemical response: Serum alkaline phosphatase

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Hirsch-field et al 2015	Not serious	165 PBC patients 18-75 years of age	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	Mean relative change in ALP from Baseline to day 85	Not serious	NA	10mg OCA-24% (95% CI: -30% to -18%) 25 mg OCA -25% (95% CI: -30% to -20%) 50mg OCA-21% (95% CI: -30% to -12%) Placebo -3% (95% CI: -7% to 2%). P < 0.0001
Nevens et al 2016	Not serious	217 PBC patients	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	ALP level of less than 1.67 times the upper limit of the normal range:	Not serious	NA	5 - 10mg OCA OCA 46% 10-mg OCA OCA 47% Placebo 10%; P < 0.001 for both.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
BC rem-ission: ALP	Not serious	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH						

***Since the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

Endpoint: Biochemical response: Serum alanine transaminase (ALT)

- The randomized controlled trial by Hirschfield et al 2015 analyzed the effect of UDCA + obeticholic acid (in three different dosages) vs UDCA alone and found that obeticholic acid reduces serum alanine transferase levels.
- The randomized controlled trial by Nevens et al 2016 the authors compared the effect of obeticholic acid vs placebo, while both groups received background UDCA therapy and found that obeticholic acid reduces alanine transferase when compared to UDCA in relation to its baseline values at 6 and 12 months. The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 8 in a narrative approach.
- All included studies were randomized controlled trials; accordingly, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
- No downgrades were performed due to risk of bias, inconsistence, imprecision, indirectness or other considerations.
- In summary, therapy with obeticholic acid reduces serum alanine transaminase levels In both articles (Hirschfeld et al 2015 and Nevens et al 2016)
- Consequently, we rated the quality evidence as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

Table 8: Narrative Summary of Findings PICO 3.2 PBC therapy – obeticholic acid – Biochemical response: Serum alanine transferase

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Hirsch-field et al 2015	Not serious	165 PBC patients 18-75 years of age	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	Mean relative change in ALP from Baseline to day 85	Not serious	Placebo n=38 OCA 10 mg n = 38 OCA 25 mg n = 48 OCA 50 mg n = 41	Placebo day 0: 41 (28–53), day 85: 40 (26–63) OCA, 10 mg (n = 38) day 0: 45 (30–60), day 85: 27 (22–41), P <.0001 OCA 25 mg (n = 48) day 0: 39 (30–59), day 85: 24 (19–38), P <.0001 OCA, 50 mg (n = 41) day 0: 40 (33–70), day 85: 27 (21–43), P = 0.0018
Nevens et al 2016	Not serious	217 PBC patients	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	ALT (U/L) Δ from Baseline to 6 months U/L, LS mean ± SE	Not serious	Placebo n = 71 OCA 5mg n = 69 OCA 10mg n = 64	Placebo - 6.8 ± 3.0 OCA 5 - 10mg -18.8 ± 3.0, Difference -12.0 ± 2.8 <0.001 OCA 10mg n = 64, -23.4 ± 3.1, Difference -16.5 ± 2.8 <0.001
Nevens et al 2016	Not serious	217 PBC patients	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	ALT (U/L) Δ from Baseline to 12 months U/L, LS mean ± SE	Not serious	Placebo n = 70 OCA 5mg n = 64 OCA 10mg n = 62	Placebo -5.0 ± 3.3 OCA 5 - 10mg -21.3 ± 3.3 Difference -16.3 ± 3.0 <0.001 OCA 10mg -25.3 ± 3.4, Difference -20.4 ± 3.1 <0.001
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
BC remission: ALT	Not serious	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH						

***Since the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

Endpoint: Biochemical response: Serum aspartate transaminase (AST)

- The randomized controlled trial by Hirschfield et al 2015 analyzed the effect of UDCA + obeticholic acid (in three different dosages) vs UDCA alone and found that obeticholic acid reduces serum aspartate transaminase levels.
- The randomized controlled trial by Nevens et al 2016 the authors compared the effect of obeticholic acid vs placebo, while both groups received background UDCA therapy and found that obeticholic acid reduces aspartate transaminase levels when compared to UDCA in relation to its baseline values at 6 and 12 months.
  The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 9 in a narrative approach.
- All included studies were randomized controlled trials; accordingly, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
- No downgrades were performed due to risk of bias, inconsistence, imprecision, indirectness or other considerations.
- In summary, therapy with obeticholic acid reduces serum aspartate transaminase levels In both articles (Hirschfeld et al 2015 and Nevens et al 2016)
- Consequently, we rated the quality evidence as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

Table 9: Narrative Summary of Findings PICO 3.2 PBC therapy – obeticholic acid – Biochemical response: Serum asparate transaminase

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Hirsch-field et al 2015	Not serious	165 PBC patients 18-75 years of age	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	Mean relative change in ALP from Baseline to day 85	Not serious	Placebo n=38 OCA, 10 mg n = 38 OCA, 25 mg n = 48 OCA, 50 mg n = 41	Placebo day 0: 38 (30–49), day 85: 36 (27–48) OCA, 10 mg day 0: 43 (32–57), day 85: 33 (27–40), P = 0.0031 OCA, 25 mg day 0: 39 (30–47), day 85: 29 (24–42), P = 0.0026 OCA, 50 mg day 0: 43 (31–55), day 85: 33 (27–48), P = 0.0636
Nevens et al 2016	Not serious	217 PBC patients	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	AST Δ from Baseline to 6 months U/L (LS Mean ± SE)	Not serious	Placebo n = 71 OCA 5mg n = 69 OCA 10mg n = 64	Placebo, 0.1 ± 2.2 OCA 5 - 10 mg -8.2 ± 2.1, Difference -8.3 ± 2.0 <0.001 OCA 10mg -10.2 ± 2.2, Difference -10.3 ± 2.0 <0.001
Nevens et al 2016	Not serious	217 PBC patients	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	AST Δ from Baseline to 12 months U/L (LS Mean ± SE)	Not serious	Placebo n = 70 OCA 5mg n = 64 OCA 10mg n = 62	Placebo 1.0 ± 4.2 OCA 5 - 10mg -13.0 ± 4.2, Difference -14.1 ± 3.8 <0.001 OCA 10mg -15.0 ± 4.3, Difference -16.0 ± 3.9 <0.001
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
BC remission: AST	Not serious	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH						

***Since the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

Endpoint: Biochemical response: Bilirubin levels

- The randomized controlled trial by Hirschfield et al 2015 analyzed the effect of UDCA + obeticholic acid (in three different dosages) vs UDCA alone and found that obeticholic acid probably reduces conjugated bilirubin levels, but the observed effects were only significant in the 25 and 50mg OCA group.
- The randomized controlled trial by Nevens et al 2016 the authors compared the effect of obeticholic acid vs placebo, while both groups received background UDCA therapy and found that obeticholic acid reduces Total bilirubin levels and conjugated bilirubin levels when compared to UDCA in relation to its baseline values at 6 and 12 months.
  The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 10 in a narrative approach.
- All included studies were randomized controlled trials; accordingly, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
- We chose to downgrade once due to inconsistency, based on the fact that results for conjugated bilirubin were only consistently significant in one of the two studies.
- No downgrades were performed due to risk of bias, imprecision, indirectness or other considerations.
- In summary, therapy with obeticholic acid probably reduces conjugated an total bilirubin levels In both articles (Hirschfeld et al 2015 and Nevens et al 2016).
- Consequently, we rated the quality evidence as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 10: Narrative Summary of Findings PICO 3.2 PBC therapy – obeticholic acid – Biochemical response: Serum Bilirubin

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Hirsch-field et al 2015	Not serious	165 PBC patients 18-75 years of age	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	Conjugated bilirubin mg/dl	Not serious	Placebo n=38 OCA, 10 mg n = 38 OCA, 25 mg n = 48 OCA, 50 mg n = 41	Placebo day 0: 0.15 (0.10–0.25), day 85: 0.19 (0.10–0.20) OCA, 10 mg day 0: 0.20 (0.10–0.30), day 85: 0.19 (0.10–0.30), P = 0.4117 OCA, 25 mg day 0: 0.20 (0.15–0.25), day 85: 0.12 (0.10–0.20), P = 0.0030 OCA, 50 mg day 0: 0.25 (0.15–0.30), day 85: 0.20 (0.10–0.30), P = 0.0218
Nevens et al 2016	Not serious	217 PBC patients	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	Total bilirubin level Δ from Baseline to 6 months mg/dL (LS Mean ± SE)	Not serious	Placebo n = 71 5mg n = 69 OCA 10mg n = 64	Placebo, 0.06 ± 0.03 OCA 5 - 10mg n = 69, -0.03 ± 0.03, Difference -0.08 ± 0.03 0.008 OCA 10mg n = 64, -0.05 ± 0.03, Difference -0.11 ± 0.03 <0.001
Nevens et al 2016	Not serious	217 PBC patients	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	Total bilirubin level Δ from Baseline to 12 months mg/dL (LS Mean ± SE)	Not serious	Placebo n = 70 OCA 5mg n = 64 OCA 10mg n = 62	Placebo 0.12± 0.04 OCA 5 - 10mg -0.02 ± 0.04, Difference -0.13 ± 0.04 <0.001 OCA 10mg -0.05 ± 0.04, Difference -0.17 ± 0.04 <0.001
Nevens et al 2016	Not serious	217 PBC patients	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	Conjugated Bilirubin Δ from Baseline to 6 months (LS Mean ± SE) (mg/dL)	Not serious	Placebo n = 71 OCA 5mg n = 69 OCA 10mg n = 64	Placebo 0.05 ± 0.02 OCA 5 -10mg -0.02 ± 0.02, Difference -0.07 ± 0.02 <0.001 OCA 10mg -0.06 ± 0.02, Difference -0.11 ± 0.02 <0.001

Nevens et al 2016	Not serious	217 PBC patients	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	Conjugated Bilirubin Δ from Baseline to 6 months (LS Mean ± SE) (mg/dL)	Not serious	Placebo n = 70 OCA 5mg n = 64 OCA 10mg n = 62	Placebo 0.11 ± 0.03 OCA 5 -10mg -0.01 ± 0.03, Difference -0.12 ± 0.03 <0.001 OCA 10mg -0.03 ± 0.03, Difference -0.14 ± 0.03 <0.001
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
BC rem-ission: bilirubin	Not serious	Serious[1]				Not serious	Not serious	None
GRADE	⨁⨁⨁⊖	MODERATE						

***Since the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

Footnotes:

[1] We chose to downgrade one level because of the inconsistency in the reported results of the two primary studies. These were significant in one study, but only at higher concentrations while significant across all time and dosages in the other study.

Endpoint: Biochemical response: Serum γ-Glutamyltransferasen (GGT)

- The randomized controlled trial by Hirschfield et al 2015 analyzed the effect of UDCA + obeticholic acid (in three different dosages) vs UDCA alone and found that obeticholic acid reduces γ-Glutamyltransferase serum levels.
- The randomized controlled trial by Nevens et al 2016 the authors compared the effect of obeticholic acid vs placebo, while both groups received background UDCA therapy and found that obeticholic acid reduces γ-Glutamyltransferasen serum levels when compared to UDCA in relation to its baseline values at 6 and 12 months.
  The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 11 in a narrative approach.
- All included studies were randomized controlled trials; accordingly, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
- No downgrades were performed due to risk of bias, inconsistence, imprecision, indirectness or other considerations.
- In summary, therapy with obeticholic acid reduces γ-Glutamyltransferase levels In both articles (Hirschfeld et al 2015 and Nevens et al 2016).
- Consequently, we rated the quality evidence as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

Table 11: Narrative Summary of Findings PICO 3.2 PBC therapy – obeticholic acid – Biochemical response: Serum γ-Glutamyltransferasen

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Hirsch-field et al 2015	Not serious	165 PBC patients 18-75 years of age	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	GGT values U/L	Not serious	Placebo n=38 OCA 10 mg n = 38 OCA 25 mg n = 48 OCA 50 mg n = 41	Placebo day 0: 142 (118–291), day 85: 141 (100–311) OCA, 10 mg day 0: 154 (101–241), day 85: 62 (39–122), P <.0001> OCA, 25 mg day 0: 177 (92–373), day 85: 45 (24–124) , P <.0001> OCA, 50 mg day 0: 178 (118–312),day 85: 55 (30–140) P <.0001
Nevens et al 2016	Not serious	217 PBC patients	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	GGT Δ from Baseline to 6 months (LS Mean ± SE) U/L	Not serious	Placebo n = 71 OCA 5mg n = 69 OCA 10mg n = 64	Placebo -32.4 ± 19.3 OCA 5 -10mg -132.1 ± 18.8, Difference - 99.8 ± 17.5 P <0.001 OCA 10mg -181 .5 ± 19.6, Difference -149.2 ± 17.8 P <0.001
Nevens et al 2016	Not serious	217 PBC patients	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	GGT Δ from Baseline to 12 months (LS Mean ± SE) U/L	Not serious	Placebo n = 70 OCA 5mg n = 64 OCA 10mg n = 62	Placebo 6.7 ± 25.6 OCA 5 -10mg -140.8 ± 24.7, Difference -147.5 ± 23.1 P <0.001 OCA 10mg n = 62, -176.7 ± 25.6, Difference 183.4 ± 23.3 P <0.001
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
BC rem-ission: GGT	Not serious	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH						

***Since the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

Endpoint: Adverse events

- The randomized controlled trial by Hirschfield et al 2015 analyzed the effect of UDCA + obeticholic acid (in three different dosages) vs UDCA alone and found that obeticholic acid probably has higher adverse events, with more adverse events in the higher doses (placebo 84% vs OCA 50mg 100%), but this was not investigated in the main article.
  For serious treatment- emergent adverse events the OCA groups showed comparable incidence with the exemption of the highest dose of OCA (placebo 3% vs OCA 50mg 12%),%), but this was not investigated in the main article. In addition, this might also be influenced by low incidence of serious adverse events in general.
- The randomized controlled trial by Nevens et al 2016 the authors compared the effect of obeticholic acid vs placebo, while both groups received background UDCA therapy and found that participants in the obeticholic acid groups had more serious adverse events.
  The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 12 in a narrative approach.
- All included studies were randomized controlled trials; accordingly, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
- We chose to downgrade once due to imprecision, based on the fact both studies investigated only few patients for serious adverse events and the results have to be interpreted with caution.
- No downgrades were performed due to risk of bias, inconsistence, indirectness or other considerations.
- In summary, therapy with obeticholic acid increases incidence of adverse events and serious adverse in both articles (Hirschfeld et al 2015 and Nevens et al 2016), in particular in higher doses administered.
- Consequently, we rated the quality evidence as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 12: Narrative Summary of Findings PICO 3.2 PBC therapy – obeticholic acid – Adverse events

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Hirsch-field et al 2015	Not serious	165 PBC patients 18-75 years of age	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	Adverse events incidence	Not serious	Placebo 32/38 OCA 10 mg 34/ 38 OCA 25 mg 47/48 OCA 50 mg 41/41	Placebo 84% OCA 10 mg 89% OCA 25 mg 98% OCA 50 mg 100%
Hirsch-field et al 2015	Not serious	165 PBC patients 18-75 years of age	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	Serious treamtent - emergement adverse events incidence	Not serious	Placebo 1/38 OCA 10 mg 0/38 OCA 25 mg 1/48 OCA 50 mg 5/41	Placebo 3% OCA 10 mg 0% OCA 25 mg 2% OCA 50 mg 12%
Nevens et al 2016	Not serious	217 PBC patients	UDCA + OCA 10 mg or 25mg OCA, 50 mg OCA	UDCA alone	Serious adverse events incidence	Not serious	Placebo n = 3 5mg OCA n = 11 10mg OCA n = 8	Placebo 4% 5mg OCA 16% 10mg OCA 11% Difference -149.2 ± 17.8 P <0.001
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
BC rem-ission: GGT	Not serious	Not serious				Not serious	Serious[1]	None
GRADE	⊕⊕⊕⊖	MODERATE						

***Since the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

Footnotes:

[1] We chose to downgrade one level due overall low number of investigated serious adverse events.

PICO 3.3 PBC Therapy

Population: PBC Patients with pruritus
Intervention: Cholestyramine
Comparison: No treatment
Outcome: Improvement of pruritus, Quality of life

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
There are **2** studies available for PICO question **3.3 investigating cholestyramine.** These are a Meta-analysis by Xu et al 2022 and the randomized controlled trials by Duncan et al. 1984**.**
The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Improvement of pruritus (critical outcome)

- Xu et al. 2017 analyzed the effect of various interventions regarding the endpoint improvement of pruritus.
  Two studies compare the effect of UDCA in combination with cholestyramine versus placebo and 8 studies compare the effect of UDCA with or without cholestyramine versus placebo.
  Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 1).
- As specified in the SoF table 1, the 8 studies investigating UDCA with or without cholestyramine found a large effect regarding improvement of pruritus in the intervention group.
  The 2 studies investigating UDCA with cholestyramine reported a reduction in the itching score in the intervention group
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, imprecision or other considerations.
- The comparisons UDCA with or without cholestyramine was considered to have very serious and the comparisons UDCA with cholestyramine to have serious indirectness, since the effect cannot be attributed to cholestyramine alone. Thus, we downgraded twice and once, respectively.
- **Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint improvement of pruritus of Xu et al 2022 (Meta-analysis) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).**

- In addition, the literature search and screening revealed one randomized controlled trial analyzing the outcome improvement of pruritus.
  The study by Duncan et al. 1984 (randomized controlled trial) analyzed the effect of intravenous cholestyramine on improvement of pruritus in a cross-over trial.
  The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 2 in a narrative approach.

- In conclusion, the study by Duncan et al. 1984 found that cholestyramine reduced the cumulative pruritus score over 10 days.
  Thus, the study by Duncan et al. 1984 supports the results of the meta-analysis, which also reported a reduction in the itching score.
- We downgraded the level of evidence once due to serious risk of bias and once due to serious imprecision since only 8 patients were included.
- No downgrades were performed due to Inconsistency, or indirectness.
- Consequently, we rated the quality evidence as LOW ⊕⊕⊖⊖.

The available evidence from the meta-analysis and additional primary study point towards a relief in pruritus symptoms due to cholestyramine administration.
Since the recent meta-analysis provides the majority of cases for the endpoint we considered it to be the main source of evidence.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence (systematic review + single studies) for the endpoint improvement of pruritus was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 1: Summary of Findings Table PICO 3.3 – Meta-analyses for cholestyramine – improvement of pruritus

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Outcome: Pruritus relief -- UDCA with or without cholestyramine												
8	RCTs	Not serious	Not serious	Very serious[1]	Not serious	None	NA	NA	RR 1.85, (95%CI 1.40, 2.45) p <0.001 I^2 = 0.0%	NA	LOW ⊕⊕⊖⊖	CRITICAL
Outcome: Itching score reduction- - UDCA with cholestyramine												
2	RCTs	Not serious	Not serious	Serious[2]	Not serious	None	NA	NA	SMD −1.78, (95% CI −2.26, −1.29) p <0.001 I^2 = 64%		MODERATE⊕⊕⊕⊖	CRITICAL

Reference: Xu C et al. Efficacy and safety of pharmacological interventions for pruritus in primary biliary cholangitis: A systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol 2022 Oct 20;13:835991.

***Since the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 Downgraded twice due to serious inconsistency, since only 2 of 8 study were using cholestyramine and only in combination with UDCA.

2 Downgraded due to serious inconsistency, since cholestyramine is only investigated in combination with UDCA.

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO for PICO 3.3 cholestyramine - Improvement of pruritus

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Duncan 1984	Serious[1]	PBC, PSC patients	Cholestyramine	Placebo	Cumulative pruritus score over 10 days	Not serious[2]	Serious[3]	Cumulative pruritus score over 10 days Cholestyramine: 12.9 Placebo 20.3
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Imrovement of pruritus	Serious[1]	Not serious				Not serious[2]	Serious[3]	None
GRADE	⊕⊕⊖⊖	LOW*						

***Since the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] High risk of bias was observed in 6 out 7 domains of the Cochrane risk of bias tool-1
[2] No downgrade was performed due to indirectness, because only one of 8 patients did not have PBC.
[3] We downgraded due to the low overall number of patients in total (n=8).

PICO 3.3 PBC Therapy

Population: PBC Patients with pruritus
Intervention: Bezafibrate
Comparison: No treatment
Outcome: Improvement of pruritus, Quality of life

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
There are **2** studies available for PICO question **3.3 investigating bezafibrate.** These are two meta-analysis by Shen et al 2021 and Xu et al 2022 and one randomized controlled trials by de Vries et al. 2022.
The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Improvement of pruritus.

- Shen et al 2021 analyzed the effect of different fibrates regarding the endpoint improvement of pruritus and included two randomized controlled trials as well as five prospective cohort studies. A subgroup analysis provides the most relevant data and consists of four studies, two of which are randomized controlled trials.
  Despite including the same two randomized controlled trials, the meta-analysis by Xu et al does not provide data for the endpoint of improvement of pruritus.
- Because half of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see table 3).
- As specified in the SoF table 3 the authors reported that fibrates significantly improved pruritus symptoms in comparison to placebo.
  The effect is larger for Bezafibrates than fenofibrate, which was investigated in a subgroup analysis.
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, imprecision, indirectness or other considerations.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint improvement of pruritus of Shen et al. (Meta-analysis) was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

- In addition, the literature search and screening revealed one study not included in the meta-analysis analyzing the outcome improvement of pruritus.
  The study by de Vries et al 2022 (randomized controlled trial) analyzed the effect bezafibrates versus placebo on VAS score reduction.
  The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 4 in a narrative approach.
- In conclusion, the study of de Vries et al 2022 found that bezafibrate intervention in comparison to placebo lead to a higher percentage of ≥50% reduction in VAS score after 21 days of treatment and lower median pruritus score at day 21.
  Thus, the study by de Vries supports the results of the meta-analysis, which also found higher rates of improvement of pruritus after bezafibrate administration.
- We downgraded once due to indirectness because the majority of included patients are not PBC, but PSC cases.

- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, imprecision, or other considerations.
- Consequently, we rated the quality evidence as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

The available evidence from the meta-analysis and additional primary study point towards an improvement of pruritus due to bezafibrate administration.
Since the recent meta-analysis provides the majority of PBC cases for the endpoint we considered it to be the main source of evidence.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence (systematic review + single studies) for the endpoint improvement of pruritus was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 3: Summary of Findings Table PICO 3.3 – Meta-analyses for bezafibrate – Improvement of pruritus

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Outcome: Improvement of pruritus												
4	2 RCTs and 2 observational studies	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	41/62 (66%)	5/68 (7%)	RR =25.87, 95% CI: 7.93–84.42, P<0.00001		LOW ⊕⊕⊖⊖*	CRITICAL

Reference: Shen N et al. Fibrates for the treatment of pruritus in primary biliary cholangitis: a systematic review and meta-analysis. Ann Palliat Med . 2021 Jul;10(7):7697-7705.

***Since only half of the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

Table 4: Narrative Summary of Findings PICO for PICO 3.3 – Bezafibrates -Improvement of pruritus

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
De Vries 2021	Not serious	PSC, PBC, and SSC	Bezafibrate	Placebo	≥50% reduction of the VAS score after 21 days of treatment	Serious[1]	Intervention events: 17/38 Control events: 4/36	45% vs. 11% (P = .003), difference 34% (95% CI 12– 55).
De Vries 2021	Not serious	PSC, PBC, and SSC	Bezafibrate	Placebo	The median pruritus VAS score	Serious[1]	NA	Baseline: 7.3 vs. 7.0 Day 21: 4 vs. 7 (P < .001) Day 35: 7 vs. 6.5
De Vries 2021	Not serious	PSC, PBC, and SSC	Bezafibrate	Placebo	Change in pruritus in 5D itch questionnaire	Serious[1]	NA	P = .002 for group difference
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Improvement of pruritus	Serious[1]	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊖	MODERATE*						

***Since the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] We downgraded due to indirectness because the population contains patients with PBC (11/38 and 15/36), but the majority of the population are PSC patients with the addition of 2 SSC patients

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Adverse events.

- Xu et al 2022 analyzed the effect of different fibrates regarding the endpoint adverse events and included two randomized controlled trials.
- Because all of the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see table 5).
- As specified in the SoF table 5 the authors reported that there is no difference in the rate of adverse events between bezafibrate and placebo.
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, imprecision, indirectness or other considerations.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint adverse events by Xu et al 2022 (Meta-analysis) was rated as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

Table 5: Summary of Findings Table PICO 3.3 – Meta-analyses for bezafibrate – Adverse events

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Outcome: Adverse events												
2	RCT	Not serious	Not serious	Not serious[1]	Not serious	None	NA	NA	OR =0.99 95% CI (0.56, 1.74) p =0.967 I^2 = 0.0% p =0.504	NA	HIGH ⊕⊕⊕⊕	CRITICAL

Reference: Xu C et al. Efficacy and safety of pharmacological interventions for pruritus in primary biliary cholangitis: A systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol 2022 Oct 20;13:835991.

***Since the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] Despite one study comparing UDCA plus bezafibrate with placebo with instead of bezafibrate vs placebo we chose not to downgrade, since this study only has a 5% weight in the meta-analysis

PICO 4.1 AILE – PSC Therapie

Population: PSC patients
Intervention: Endoscopy (balloon dilatation or stenting)
Comparison: No treatment
Outcome: Transplant-free survival OR progression of fibrosis, Normalization of cholestatic liver enzymes AND/OR Alkaline Phosphatase AND/OR Bilirubin AND/OR GGT

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis. The systematic search and screening revealed **two studies for this PICO question**. The **systematic review and meta-analysis of Dhaliwal et al. 2022** and the **systematic review and meta-analysis of Ferreira et al. 2021.** The study details are shown in the corresponding evidence tables. There were no studies available, which analyzed the comparison of interest: Endoscopy (balloon dilatation or stenting) vs. no treatment.

Results of the systematic review and meta-analysis of Ferreira et al. 2021 Stent vs. balloon dilatation:

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint Transplant rate

- **Ferreira et al. 2021** analyzed stent vs. balloon dilatation for the treatment of dominant strictures in PSC patients. They included **two observational studies with 259 patients** for the outcome **transplant rate.** Because all included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default **(see table 1).**
  The following primary studies were used in the meta-analysis:
  - Han S, Xu A, Shah RJ. Tu1435 ERCP with balloon dilation alone or bal- loon dilation with stenting for dominant strictures in patients with pri- mary sclerosing cholangitis. Gastrointestinal Endoscopy 2017;85:AB625- AB626
  - Kaya M, Petersen BT, Angulo P, et al. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2001;96:1059-1066.
- In summary, the authors of the systematic review found no significant differences between stent vs. balloon dilatation regarding the outcome transplant rate (Risk difference -0.09; 95% CI, -0.19 to 0.01).
- The risk of bias analysis done by the authors of the systematic review revealed a high risk of bias. Therefore, we downgraded the quality of evidence one level.
- No downgrades were performed for heterogeneity, indirectness or imprecision.
- **Consequently, we rated the quality for the outcome 'transplant rate' in the meta-analysis of Ferreira et al. 2021 as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).**

Table 1: Summary of Findings Table PICO 4.1: Stent vs. balloon dilatation - Transplant rate

Quality assessment							Effect				
No. of studies (patients)	**Study design[#]**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Dilatation events**	**Stent events**	**Risk Difference**	**Quality**	**Importance**
Transplant rate											
2 studies (259 participants)	Observational	Serious[1]	Not Serious	Not serious	Not serious	None	17/99	41/160	-0.09 [-0.19, 0.01]	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).	CRITICAL

References:

Meta-analysis:

- Ferreira, Mtgb et al. Stent versus Balloon Dilation for the Treatment of Dominant Strictures in Primary Sclerosing Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Endosc. 54. 833-842. 2021

Primary studies included in the meta-analysis:

- Han S, Xu A, Shah RJ. Tu1435 ERCP with balloon dilation alone or bal- loon dilation with stenting for dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. Gastrointestinal Endoscopy 2017;85:AB625- AB626
- Kaya M, Petersen BT, Angulo P, et al. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2001;96:1059-1066.

Footnotes:

[#] Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

[1] The risk of bias analysis done by the authors of the systematic review revealed a high risk of bias. Therefore, we downgraded the quality of evidence one level.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint 5-year survival rate

- **Ferreira et al. 2021** analyzed stent vs. balloon dilatation for the treatment of dominant strictures in PSC patients. They included **one observational study with 95 patients** for the outcome **'5-year survival rate'**. Because all included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default **(see table 2).**
- The following primary studies were used in the meta-analysis:
    - Al-Lehibi AH, Kumar N, Ammar T, et al. T1572: experience with endo- scopic therapy in patients with primary sclerosing cholangitis. Gastroin- testinal Endoscopy 2010;71:AB
- In summary the included study reported higher rates of 5-year survival in the dilation group.
- The risk of bias analysis done by the authors of the systematic review revealed a high risk of bias. Therefore, we downgraded the quality of evidence one level.
- No downgrades were performed for heterogeneity, indirectness or imprecision.
- **Consequently, we rated the quality for the outcome '5-year survival rate' in the meta-analysis of Ferreira et al. 2021 as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).**

Table 2: Summary of Findings Table PICO 4.1: Stent vs. balloon dilatation - 5-year overall survival

Quality assessment[#]							Effect				
No. of studies (patients)	**Study design[#]**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Dilatation events**	**Stent events**	**Risk Difference**	**Quality**	**Importance**
5-year survival rate											
1 study (188 participants)	Observational	Serious	Not Serious	Not serious	Not serious	None	n.a.	n.a.	The included study reported higher rates of 5-year survival in the dilation group.	VERY LOW ⨁⊖⊖⊖	CRITICAL

References:

Meta-analysis:

- **Ferreira, Mtgb et al. Stent versus Balloon Dilation for the Treatment of Dominant Strictures in Primary Sclerosing Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Endosc. 54. 833-842. 2021**

Primary studies included in the meta-analysis:

- Al-Lehibi AH, Kumar N, Ammar T, et al. T1572: experience with endo- scopic therapy in patients with primary sclerosing cholangitis. Gastroin- testinal Endoscopy 2010;71:AB

Footnotes:

[#] Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

[1] The risk of bias analysis done by the authors of the systematic review revealed a high risk of bias. Therefore, we downgraded the quality of evidence one level.

Endpoint Total Adverse events

- **Ferreira et al. 2021** analyzed stent vs. balloon dilatation for the treatment of dominant strictures in PSC patients. They included **two observational studies and one RCT with overall 206 patients** for the outcome '**Total adverse events rate'.** Because the observational studies included more patients in total, the certainty of evidence was graded as LOW by default **(see table 3).**
- Among the 206 patients included, balloon dilation was associated with a significantly decreased rate of total adverse events (Risk Difference -0.34; 95% CI, -0.45 to -0.23; I^2 =61%).
- The following primary studies were used in the meta-analysis:
    - Kaya M, Petersen BT, Angulo P, et al. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2001;96:1059-1066.
    - Navaneethan U, Jegadeesan R, Hammel J, Sanaka MR, Vargo JJ, Parsi MA. Su1646 endoscopic treatment of dominant biliary strictures in pri- mary sclerosing cholangitis patients: comparison of adverse events asso- ciated with balloon dilation with and without stenting. Gastrointestinal Endoscopy 2015;81:AB3
    - Ponsioen CY, Arnelo U, Bergquist A, et al. No superiority of stents vs balloon dilatation for dominant strictures in patients with primary scle- rosing cholangitis. Gastroenterology 2018;155:752-75
- I^2 indicated some heterogeneity, but this could be explained due to the type of adverse event and therefore we decided not to downgrade for inconsistency.
- The risk of bias analysis done by the authors of the systematic review revealed a high risk of bias. Therefore, we downgraded the quality of evidence one level.
- No downgrades were performed for imprecision or indirectness.
- **Consequently, we rated the quality for the outcome 'Total Adverse events' in the meta-analysis of Ferreira et al. 2021 as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).**

Table 3: Summary of Findings Table PICO 4.1: Stent vs. balloon dilatation - Adverse events

Quality assessment[#]							Effect				
No. of studies (patients)	**Study design[#]**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Dilatation events**	**Stent events**	**Risk Difference**	**Quality**	**Importance**
Total Adverse events											
3 studies (206 participants)	Observational+ RCT	Serious[1]	Not Serious	Not serious	Not serious	None	7/79	46/127	RD, -0.34; 95% CI, -0.45 to -0.23)	VERY LOW ⨁⊖⊖⊖	CRITICAL

References:

Meta-analysis:

- **Ferreira, Mtgb et al. Stent versus Balloon Dilation for the Treatment of Dominant Strictures in Primary Sclerosing Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Endosc. 54. 833-842. 2021**

Primary studies included in the meta-analysis:

- Kaya M, Petersen BT, Angulo P, et al. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2001;96:1059-1066.
- Navaneethan U, Jegadeesan R, Hammel J, Sanaka MR, Vargo JJ, Parsi MA. Su1646 endoscopic treatment of dominant biliary strictures in pri- mary sclerosing cholangitis patients: comparison of adverse events asso-ciated with balloon dilation with and without stenting. Gastrointestinal Endoscopy 2015;81:AB3
- Ponsioen CY, Arnelo U, Bergquist A, et al. No superiority of stents vs balloon dilatation for dominant strictures in patients with primary scle- rosing cholangitis. Gastroenterology 2018;155:752-75

Footnotes:

[#] Because the observational studies included more patients in total, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

[1] The risk of bias analysis done by the authors of the systematic review revealed a high risk of bias. Therefore, we downgraded the quality of evidence one level.

[2] I^2 indicated some heterogeneity, but this could be explained due to the type of adverse event and therefore we decided not to downgrade for inconsistency.

Results of the systematic review and meta-analysis of Dhaliwal et al. 2022 Balloon vs. balloon + stent

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint Clinical success

- **Dhaliwal et al. 2022** analyzed endoscopic balloon dilatation vs. balloon dilatation + stenting for dominant strictures in PSC patients. They included **six observational studies and one RCT with 243 patients** in total for the balloon dilatation alone group **and one observational study and one RCT with 59** patients in total for the balloon dilatation +stenting group. Because the observational studies included more patients in total, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria **(see table 4).**
- The following primary studies were used in the meta-analysis:
  balloon dilatation alone:
  - Johnson GK, Saeian K, Geenen JE. Primary sclerosing cholangitis treated by endoscopic biliary dilation: review and long-term follow-up evaluation. Curr Gastroenterol Rep 2006;8:147-155.
  - 29. Kaya M, Petersen BT, Angulo P, et al. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2001;96:1059-1066.
  - Ponsioen CY, Arnelo U, Bergquist A, et al. No superiority of stents vs balloon dilatation for dominant strictures in patients with primarysclerosing cholangitis. Gastroenterology 2018;155:752-759.
  - Stiehl A, Rudolph G, Klöters-Plachky P, Sauer P, Walker S. Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. J Hepatol 2002;36:151-156.
  - Wagner S, Gebel M, Meier P, et al. Endoscopic management of biliary tract strictures in primary sclerosing cholangitis. Endoscopy 1996;28:546-551
  - Gotthardt DN, Rudolph G, Klöters-Plachky P, Kulaksiz H, Stiehl A. Endoscopic dilation of dominant stenoses in primary sclerosing cholangitis: outcome after long-term treatment. Gastrointest Endosc 2010;71:527-534.
  - Lee JG, Schutz SM, England RE, Leung JW, Cotton PB. Endoscopictherapy of sclerosing cholangitis. Hepatology 1995;21:661-667

  balloon dilatation +stenting group:
  - Ponsioen CY, Arnelo U, Bergquist A, et al. No superiority of stents vs balloon dilatation for dominant strictures in patients with primarysclerosing cholangitis. Gastroenterology 2018;155:752-759.
  - van Milligen de Wit AW, van Bracht J, Rauws EA, Jones EA,Tytgat GN, Huibregtse K. Endoscopic stent therapy for dominant extrahepatic bile duct strictures in primary sclerosing cholangitis. Gastrointest Endosc 1996;44:293-299.
- The outcome clinical success was defined in most studies as improvement in liver enzymes or symptoms such as fever, abdominal pain, pruritus, and fatigue.
- In summary, the pooled clinical success for balloon dilation was 86.5% compared to 70.8% for balloon plus stent, P<0.001 for the difference between these two groups.
- Considerable heterogeneity was noted (I^2 >79%), which was not explored through further analyses and could therefore not be explained. Consequently, we downgraded one level due to heterogeneity.
- No downgrades were performed for risk of bias, indirectness or imprecision.
- **Consequently, we rated the quality for the outcome 'Clinical success' in the meta-analysis of Dhaliwal et al. 2022 as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).**

Table 4: Summary of Findings Table PICO 4.1: Balloon dilatation vs. balloon dilatation + stenting – Clinical success

Quality assessment							Effect				
No. of studies (patients)	**Study design#**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Balloon dilatation alone events**	**Balloon dilatation + stenting events**	**Pooled Clinical success**	**Quality**	**Importance**
Clinical success											
Balloon dilatation alone: 6 studies (243 patients), balloon + stent (2 studies with 59 patients)	Observational + RCT	Not serious	Serious[1]	Not serious	Not serious	None	210/243	40/59	**Balloon dilation alone:** 86.5% (95% confidence interval [CI] 66.6-95.4%; I2 =79.7) **Balloon dilatation + stent:** 70.8% (95%CI 37.7-90.7%; I2 =79.4%) **P<0.001 for the difference between these two groups.**	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL

References:

Meta-analysis:

- **Dhaliwal, A. S. et al. A comparison of balloon- versus stent-based approach for dominant strictures in primary sclerosing cholangitis: a meta-analysis. Ann Gastroenterol. 35. 307-316. 2022**

Primary studies included in the meta-analysis:

- balloon dilatation alone:
  - Johnson GK, Saeian K, Geenen JE. Primary sclerosing cholangitis treated by endoscopic biliary dilation: review and long-term follow-up evaluation. Curr Gastroenterol Rep 2006;8:147-155.
  - 29. Kaya M, Petersen BT, Angulo P, et al. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2001;96:1059-1066.
  - Ponsioen CY, Arnelo U, Bergquist A, et al. No superiority of stents vs balloon dilatation for dominant strictures in patients with primarysclerosing cholangitis. Gastroenterology 2018;155:752-759.
  - Stiehl A, Rudolph G, Klöters-Plachky P, Sauer P, Walker S. Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. J Hepatol 2002;36:151-156.
  - Wagner S, Gebel M, Meier P, et al. Endoscopic management of biliary tract strictures in primary sclerosing cholangitis. Endoscopy 1996;28:546-551
  - Gotthardt DN, Rudolph G, Klöters-Plachky P, Kulaksiz H, Stiehl A. Endoscopic dilation of dominant stenoses in primary sclerosing cholangitis: outcome after long-term treatment. Gastrointest Endosc 2010;71:527-534.
  - Lee JG, Schutz SM, England RE, Leung JW, Cotton PB. Endoscopictherapy of sclerosing cholangitis. Hepatology 1995;21:661-667

  balloon dilatation +stenting group:
  - Ponsioen CY, Arnelo U, Bergquist A, et al. No superiority of stents vs balloon dilatation for dominant strictures in patients with primarysclerosing cholangitis. Gastroenterology 2018;155:752-759.
  - van Milligen de Wit AW, van Bracht J, Rauws EA, Jones EA,Tytgat GN, Huibregtse K. Endoscopic stent therapy for dominant extrahepatic bile duct strictures in primary sclerosing cholangitis.

Footnotes:

[#] Because the observational studies included more patients in total, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

[1] Considerable heterogeneity was noted (I^2 >79%), which was not explored through further analyses and could therefore not be explained. Consequently, we downgraded one level due to heterogeneity.

Endpoint Adverse events

- **Dhaliwal et al. 2022** analyzed endoscopic balloon dilatation vs. balloon dilatation + stenting for dominant strictures in PSC patients. They included **eight observational studies and one RCT with 361 patients** in total for the balloon dilatation alone group and **three observational studies and one RCT with 95 patients** in total for the balloon dilatation +stenting group. Because the observational studies included more patients in total, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria **(see table 5).**
- The following primary studies were used in the meta-analysis:
    - Johnson GK, Saeian K, Geenen JE. Primary sclerosing cholangitis treated by endoscopic biliary dilation: review and long-term follow-up evaluation. Curr Gastroenterol Rep 2006;8:147-155.
    - Kaya M, Petersen BT, Angulo P, et al. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2001;96:1059-1066
    - Wagner S, Gebel M, Meier P, et al. Endoscopic management of biliary tract strictures in primary sclerosing cholangitis. Endoscopy 1996;28:546-551.
    - Gluck M, Cantone NR, Brandabur JJ, Patterson DJ, Bredfeldt JE, Kozarek RA. A twenty-year experience with endoscopic therapy for symptomatic primary sclerosing cholangitis. J Clin Gastroenterol 2008;42:1032-103 36.
    - Lee JG, Schutz SM, England RE, Leung JW, Cotton PB. Endoscopic therapy of sclerosing cholangitis. Hepatology 1995;21:661-667.
    - Ponsioen CY, Arnelo U, Bergquist A, et al. No superiority of stents vs balloon dilatation for dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2018;155:752-759.
    - van Milligen de Wit AW, van Bracht J, Rauws EA, Jones EA, Tytgat GN, Huibregtse K. Endoscopic stent therapy for dominant extrahepatic bile duct strictures in primary sclerosing cholangitis. Gastrointest Endosc 1996;44:293-29. 36.
    - Lee JG, Schutz SM, England RE, Leung JW, Cotton PB. Endoscopic therapy of sclerosing cholangitis. Hepatology 1995;21:661-667.
- The pooled rate of overall AE was 11.2% (95% CI 6.6%-18.4%; I2 =91%) for balloon dilation alone and 26.9% (95%CI 9.6-55.9%; I2 =93%) for balloon plus stent, with P<0.001 for the difference between these groups.
- Considerable heterogeneity was noted (I^2 >90%), which was not explored through further analyses and could therefore not be explained. Consequently, we downgraded one level due to heterogeneity.
- No downgrades were performed for risk of bias, indirectness or imprecision.
- **Consequently, we rated the quality for the outcome 'Adverse events' in the meta-analysis of Dhaliwal et al. 2022 as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).**

Table 5: Summary of Findings Table PICO 4.1: Balloon dilatation vs. balloon dilatation + stenting – Adverse events

Quality assessment							Effect				
No. of studies (patients)	**Study design#**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Balloon dilatation alone events**	**Balloon dilatation + stenting events**	**Pooled Clinical success**	**Quality**	**Importance**
Adverse events											
Balloon dilatation alone: 9 studies (361 patients), balloon + stent (4 studies with 95 patients)	Observational + RCT	Not serious	Serious[1]	Not serious	Not serious	None	115	61	**Balloon dilation alone:** 11.2% (95% CI 6.6%-18.4%; I^2 =91%) **Balloon dilatation + stent:** 26.9% (95%CI 9.6-55.9%; I^2 =93% **P<0.001 for the difference between these two groups.**	VERY LOW ⨁⊖⊖⊖	CRITICAL

References:

Meta-analysis:

- **Dhaliwal, A. S. et al. A comparison of balloon- versus stent-based approach for dominant strictures in primary sclerosing cholangitis: a meta-analysis. Ann Gastroenterol. 35. 307-316. 2022**

Primary studies included in the meta-analysis:

- Johnson GK, Saeian K, Geenen JE. Primary sclerosing cholangitis treated by endoscopic biliary dilation: review and long-term follow-up evaluation. Curr Gastroenterol Rep 2006;8:147-155.
- Kaya M, Petersen BT, Angulo P, et al. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2001;96:1059-1066
- Wagner S, Gebel M, Meier P, et al. Endoscopic management of biliary tract strictures in primary sclerosing cholangitis. Endoscopy 1996;28:546-551.
- Gluck M, Cantone NR, Brandabur JJ, Patterson DJ, Bredfeldt JE, Kozarek RA. A twenty-year experience with endoscopic therapy for symptomatic primary sclerosing cholangitis. J Clin Gastroenterol 2008;42:1032-103 36.
- Lee JG, Schutz SM, England RE, Leung JW, Cotton PB. Endoscopic therapy of sclerosing cholangitis. Hepatology 1995;21:661-667.
- Ponsioen CY, Arnelo U, Bergquist A, et al. No superiority of stents vs balloon dilatation for dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2018;155:752-759.
- van Milligen de Wit AW, van Bracht J, Rauws EA, Jones EA, Tytgat GN, Huibregtse K. Endoscopic stent therapy for dominant extrahepatic bile duct strictures in primary sclerosing cholangitis. Gastrointest Endosc 1996;44:293-29. 36.
- Lee JG, Schutz SM, England RE, Leung JW, Cotton PB. Endoscopic therapy of sclerosing cholangitis. Hepatology 1995;21:661-667.

Footnotes:

[#] Because the observational studies included more patients in total, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

[1] Considerable heterogeneity was noted (I^2 >90%), which was not explored through further analyses and could therefore not be explained. Consequently, we downgraded one level due to heterogeneity.

PICO: 4.2 PSC Therapy

Population:PSC patients
Intervention: UDCA
Comparison: No treatment
Outcome: Transplant-free survival OR progression of fibrosis, Normalization of cholestatic liver enzymes AND/OR Alkaline Phosphatase AND/OR Bilirubin AND/OR GGT

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed seven RCTs for this PICO question. Those RCTs are included in the Cochrane Review of **Poropat et al. 2011**.
The review was not identified in the systematic search because it was beyond the search period. Since most of the relevant studies were published before 2010 and no RCTs were published thereafter, it is reasonable to conclude that no recent review is available. Therefore, we decided to use the review by Poropat et al. 2011, as it summarizes the relevant studies on this PICO question and is of high quality.
Poropat et al. 2011 included patients at any age and does not differentiate between adults and children. Therefore, we included the retrospective cohort study of Deneau et al. 2018, which presents results for children only.
The prospective cohort study by **Black et al 2019** was also identified but ultimately, we refrained from including the study due to questionable relevance to the PICO question since it lacked a comparison group.
The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Transplant-free survival (any age):

- **Poropat et al 2011** analyzed the effect of bile acids in comparison to placebo regarding the endpoint **all-cause mortality at any age** and included **eight** randomized controlled trials in the meta-analysis.

  The following primary studies were used in the meta-analysis:
  - Beuers U, Spengler U, Kruis W, Aydemir U, Wiebecke B, Heldwein W, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. Hepatology 1992;16(3):707–14. MEDLINE: 1505913
  - de Maria N, Colantoni A, Rosenbloom E, van Thiel DH. Ursodeoxycholic acid does not improve the clinical course of primary sclerosing cholangitis over a 2-year period. Hepato-Gastroenterology 1996;43(12):1472–9. MEDLINE: 8975951
  - Lindor KD, for the Mayo Primary Sclerosing CholangitisUrsodeoxycholic Acid Study Group. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. The New England Journal of Medicine 1997;336(10):691–5. MEDLINE: 9041099
  - Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VAC, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2009;50(3):808–14. MEDLINE: 19585548
  - Lo SK, Herrmann R, Chapman RW, Fleming KA, Shearman J, Cusick P, et al. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a double-blind placebo controlled trial [AASLD abstract]. Hepatology 1992;16(2 Pt 2):92A.

- Mitchell SA, Bansi DS, Hunt N, Bergmann KV, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2001;121(4):900–7. MEDLINE: 11606503
- Olsson R, Boberg KM, De Muckadell OS, Lindgren S, Hultcrantz R, Folvik G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: A 5-year multicenter, randomized, controlled study. Gastroenterology 2005;129 (5):1464–72. MEDLINE: 16285948
- Stiehl A, Walker S, Stiehl L, Rudolph G, Hofmann WJ, Theilmann L. Effect of ursodeoxycholic acid on liver and bile duct disease in primary sclerosing cholangitis. A 3-year pilot study with a placebo-controlled study period. Journal of Hepatology 1994;20(1):57–64. MEDLINE: 8201224

Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 1**).

- As specified in the **SoF table 1** the treatment with UDCA did not reduce all-cause mortality when compared to placebo (RR 1.00, 95% CI 0.46 to 2.20).
- We chose to downgrade the evidence once due to serious imprecision, based on the large confidence interval indicating considerable potential harm, as well as benefit.
- The study investigates the endpoint of all-cause mortality which might allow implications on survival, but not necessarily transplant-free survival. We chose not to downgrade nonetheless.
- We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included studies, as pointed out by the authors of the systematic review as well.
- No downgrades were performed due to inconsistency, indirectness or other considerations.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint transplant-free survival at any age was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 1: Summary of Findings Table PICO – UDCA vs Placebo – Transplant-free Survival – at any age

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Outcome (all-casue mortality at any age)												
8 (n = 296)	RCTs	Serious[1]	Not serious	Not serious[2]	Serious[3]	None	UDCA	Placebo	RR 1.00, 95% CI 0.46 to 2.20)	11/296 vs. 11/296	LOW ⊕⊕⊖⊖	CRITICAL

References:

Meta-analysis:

- Poropat G, Giljaca V, Stimac D, Gluud C. Bile acids for liver-transplanted patients Cochrane Database Syst Rev 2010 Mar 17;(3):CD005442. doi: 10.1002/14651858.CD005442.pub2.

Primary studies included in meta-analysis:

- Beuers U, Spengler U, Kruis W, Aydemir U, Wiebecke B, Heldwein W, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. Hepatology 1992;16(3):707–14. MEDLINE: 1505913
- de Maria N, Colantoni A, Rosenbloom E, van Thiel DH. Ursodeoxycholic acid does not improve the clinical course of primary sclerosing cholangitis over a 2-year period. Hepato-Gastroenterology 1996;43(12):1472–9. MEDLINE: 8975951
- Lindor KD, for the Mayo Primary Sclerosing CholangitisUrsodeoxycholic Acid Study Group. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. The New England Journal of Medicine 1997;336(10):691–5. MEDLINE: 9041099
- Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VAC, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2009;50(3):808–14. MEDLINE: 19585548
- Lo SK, Herrmann R, Chapman RW, Fleming KA, Shearman J, Cusick P, et al. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a double-blind placebo controlled trial [AASLD abstract]. Hepatology 1992;16(2 Pt 2):92A.
- Mitchell SA, Bansi DS, Hunt N, Bergmann KV, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2001;121(4):900–7. MEDLINE: 11606503
- Olsson R, Boberg KM, De Muckadell OS, Lindgren S, Hultcrantz R, Folvik G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: A 5-year multicenter, randomized, controlled study. Gastroenterology 2005;129 (5):1464–72. MEDLINE: 16285948
- Stiehl A, Walker S, Stiehl L, Rudolph G, Hofmann WJ, Theilmann L. Effect of ursodeoxycholic acid on liver and bile duct disease in primary sclerosing cholangitis. A 3-year pilot study with a placebo-controlled study period. Journal of Hepatology 1994;20(1):57–64. MEDLINE: 8201224

Footnotes:
[1] We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included studies, as pointed out by the authors of the systematic review as well.
[2] The study investigates the endpoint of all-cause mortality which might allow implications on survival, but not necessarily transplant-free survival.
We chose not to downgrade nonetheless.
[3] We chose to downgrade the evidence once due to serious imprecision, based on the large confidence interval indicating considerable potential harm, as well as benefit.

Endpoint: Transplant-free survival (pediatric patients only):

- **Deneau et al 2018 (retrospective cohort study)** analyzed the effect of UDCA treatment in comparison to no treatment regarding the endpoint **five-year event-free survival**, as well as **death in pediatric patients.**
  Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 2**).
- As specified in the **SoF table 2** the treatment with UDCA did not reduce **five-year event-free survival** or **death** when compared to no treatment (74 vs 77%) and (1% vs 0%).
- We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included study, due to a lack of comparability observed in the Newcastle-Ottawa Scale.
- No downgrades were performed due to inconsistency, imprecision or indirectness or other considerations.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint transplant-free survival in pediatric patients was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 4.2 UDCA vs Placebo – Transplant-free Survival – pediatric patients only

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Deneau et al. 2018	Serious (NOS 6/9, risk of bias regarding comparability domain)	287 pediatric patients	UDCA treatment	No treatment	5 year event-free survival	Not serious	Not serious	74% versus 77% P = NS.
Deneau et al. 2018	Serious (NOS 6/9, risk of bias regarding comparability domain)	287 pediatric patients	UDCA treatment	No treatment	Death	Not serious	Not serious	UDCA (n = 236): 1% No treatment (n = 51): 0% P = 0.511
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Transplant-free Survival	Serious[1]	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⨁⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- Deneau MR, Mack C, Abdou R, Amin M, Amir A, Auth M, Bazerbachi F, Marie Broderick A, Chan A, DiGuglielmo M, El-Matary W, El-Youssef M, Ferrari F, Furuya KN, Gottrand F, Gupta N, Homan M, Jensen MK, Kamath BM, Mo Kim K, Kolho KL, Konidari A, Koot B, Iorio R, Martinez M, Mohan P, Palle S, Papadopoulou A, Ricciuto A, Saubermann L, Sathya P, Shteyer E, Smolka V, Tanaka A, Valentino PL, Varier R, Venkat V, Vitola B, Vos MB, Woynarowski M, Yap J, Miloh T. Gamma Glutamyltransferase Reduction Is Associated With Favorable Outcomes in Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis. Hepatol Commun. 2018 Sep 25;2(11):1369-1378. doi: 10.1002/hep4.1251. PMID: 30411083; PMCID: PMC6211333.

Footnotes:

***** Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default

[1] We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included study, due to a lack of comparability observed in the Newcastle-Ottawa Scale..

Endpoint: Normalization of cholestatic liver enzymes: alkaline phosphatase (ALP) (any age):

- **Poropat et al 2011** analyzed the effect of bile acids in comparison to placebo regarding the endpoint **alkaline phosphatase (ALP) activity at any age** and included **four** randomized controlled trials in the meta-analysis.

  The following primary studies were used in the meta-analysis:
  - Beuers U, Spengler U, Kruis W, Aydemir U, Wiebecke B, Heldwein W, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. Hepatology 1992;16(3):707–14. MEDLINE: 1505913
  - Lindor KD, for the Mayo Primary Sclerosing CholangitisUrsodeoxycholic Acid Study Group. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. The New England Journal of Medicine 1997;336(10):691–5. MEDLINE: 9041099
  - Mitchell SA, Bansi DS, Hunt N, Bergmann KV, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2001;121(4):900–7. MEDLINE: 11606503
  - Stiehl A, Walker S, Stiehl L, Rudolph G, Hofmann WJ, Theilmann L. Effect of ursodeoxycholic acid on liver and bile duct disease in primary sclerosing cholangitis. A 3-year pilot study with a placebo-controlled study period. Journal of Hepatology 1994;20(1):57–64. MEDLINE: 8201224

- Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 3**).
- As specified in the SoF **table 3** the treatment with UDCA significantly decreased serum alkaline phosphatase activity when compared to placebo (reduction between 45% to 67%).
- We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included studies, as pointed out by the authors of the systematic review as well.
- No downgrades were performed due to indirectness, inconsistency, imprecision or other considerations.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint Normalization of cholestatic liver enzymes: alkaline phosphatase (ALP) at any age was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 3: Summary of Findings Table PICO – UDCA vs Placebo –Normalization of cholestatic liver enzymes: alkaline phosphatase (ALP) (any age):

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Outcome: Serum alkaline phosphatase activity												
4 (n = 120)	RCTs	Serious[1]	Not serious	Not serious	Not serious	None	UDCA	Placebo	45% to 67% re-duction	MD -506 IU/litre, (95% CI -583 to -430)	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL

References:

Meta-analysis:

Poropat G, Giljaca V, Stimac D, Gluud C. Bile acids for liver-transplanted patients Cochrane Database Syst Rev 2010 Mar 17;(3):CD005442. doi: 10.1002/14651858.CD005442.pub2.

Primary studies included in meta-analysis:

- Beuers U, Spengler U, Kruis W, Aydemir U, Wiebecke B, Heldwein W, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. Hepatology 1992;16(3):707–14. MEDLINE: 1505913
- Lindor KD, for the Mayo Primary Sclerosing CholangitisUrsodeoxycholic Acid Study Group. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. The New England Journal of Medicine 1997;336(10):691–5. MEDLINE: 9041099
- Mitchell SA, Bansi DS, Hunt N, Bergmann KV, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2001;121(4):900–7. MEDLINE: 11606503
- Stiehl A, Walker S, Stiehl L, Rudolph G, Hofmann WJ, Theilmann L. Effect of ursodeoxycholic acid on liver and bile duct disease in primary sclerosing cholangitis. A 3-year pilot study with a placebo-controlled study period. Journal of Hepatology 1994;20(1):57–64. MEDLINE: 8201224

Footnotes:

[1] We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included studies, as pointed out by the authors of the systematic review as well.

Endpoint: Normalization of cholestatic liver enzymes: alkaline phosphatase (ALP) (pediatric patients only):

- **Deneau et al 2018 (retrospective cohort study)** analyzed the effect of UDCA treatment in comparison to no treatment regarding the endpoint **alkaline phosphatase (ALP) upper limit of normal (ULN) in pediatric patients.**
  Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 4**).
- As specified in the **SoF table 4** the treatment with UDCA reduced **alkaline phosphatase (ALP) upper limit of normal (ULN) at 1 year** when compared to no treatment (44% and 12%).
- We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included study, due to a lack of comparability observed in the Newcastle-Ottawa Scale.
- No downgrades were performed due to inconsistency, indirectness, imprecision, or other considerations.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint Normalization of cholestatic liver enzymes: alkaline phosphatase (ALP) in pediatric patients was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 4: Narrative Summary of Findings PICO 4.2 UDCA vs placebo – alkaline phosphatase (ALP) – pediatric patients only

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Deneau et al. 2018	Serious (NOS 6/9, risk of bias regarding comparability domain)	287 pediatric patients	UDCA treatment	No treatment	Laboratory studies at 1 year: Upper limit of normal (ULN)	Not serious	Not serious	UDCA (n = 236): 0.6 No treatment (n = 51): 0.8 P = 0.017
Deneau et al. 2018	Serious (NOS 6/9, risk of bias regarding comparability domain)	287 pediatric patients	UDCA treatment	No treatment	Percentage decrease in laboratory studies from diagnosis to 1 year	Not serious	Not serious	UDCA (n = 236): 44% No treatment (n = 51): 12% p = <0.001
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
ALP normalization	Serious[1]	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- Deneau MR, Mack C, Abdou R, Amin M, Amir A, Auth M, Bazerbachi F, Marie Broderick A, Chan A, DiGuglielmo M, El-Matary W, El-Youssef M, Ferrari F, Furuya KN, Gottrand F, Gupta N, Homan M, Jensen MK, Kamath BM, Mo Kim K, Kolho KL, Konidari A, Koot B, Iorio R, Martinez M, Mohan P, Palle S, Papadopoulou A, Ricciuto A, Saubermann L, Sathya P, Shteyer E, Smolka V, Tanaka A, Valentino PL, Varier R, Venkat V, Vitola B, Vos MB, Woynarowski M, Yap J, Miloh T. Gamma Glutamyltransferase Reduction Is Associated With Favorable Outcomes in Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis. Hepatol Commun. 2018 Sep 25;2(11):1369-1378. doi: 10.1002/hep4.1251. PMID: 30411083; PMCID: PMC6211333.

Footnotes:

***** Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default

[1] We chose to downgrade the evidence once because the comparison group was not treated with placebo, but received no treatment at all.

Endpoint: Normalization of cholestatic liver enzymes: Bilirubin (any age):

- **Poropat et al 2011** analyzed the effect of bile acids in comparison to placebo regarding the endpoint **Bilirubin at any age** and included **three** randomized controlled trials in the meta-analysis.

  The following primary studies were used in the meta-analysis:
  - Lindor KD, for the Mayo Primary Sclerosing CholangitisUrsodeoxycholic Acid Study Group. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. The New England Journal of Medicine 1997;336(10):691–5. MEDLINE: 9041099
  - Mitchell SA, Bansi DS, Hunt N, Bergmann KV, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2001;121(4):900–7. MEDLINE: 11606503
  - Stiehl A, Walker S, Stiehl L, Rudolph G, Hofmann WJ, Theilmann L. Effect of ursodeoxycholic acid on liver and bile duct disease in primary sclerosing cholangitis. A 3-year pilot study with a placebo-controlled study period. Journal of Hepatology 1994;20(1):57–64. MEDLINE: 8201224

- Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 5**).
- As specified in the SoF **table 5** the treatment with UDCA significantly decreased serum bilirubin levels when compared to placebo (reduction between 30% and 60%).
- We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included studies, as pointed out by the authors of the systematic review as well.
- No downgrades were performed due to indirectness, inconsistency, imprecision or other considerations.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint Normalization of cholestatic liver enzymes: Bilirubin at any age was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 5: Summary of Findings Table PICO – UDCA vs Placebo –Normalization of cholestatic liver enzymes: Bilirubin (any age):

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Outcome: Serum total Bilirubin												
3 (n =108)	RCTs	Serious[1]	Not serious	Not serious	Not serious	None	UDCA	Placebo	33% to 60% reduction	MD -14.6 µmol/litre; 95% CI -18.7 to -10.6	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL

References:

Meta-analysis:

Poropat G, Giljaca V, Stimac D, Gluud C. Bile acids for liver-transplanted patients Cochrane Database Syst Rev 2010 Mar 17;(3):CD005442. doi: 10.1002/14651858.CD005442.pub2.

Primary studies included in meta-analysis:

- Lindor KD, for the Mayo Primary Sclerosing CholangitisUrsodeoxycholic Acid Study Group. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. The New England Journal of Medicine 1997;336(10):691–5. MEDLINE: 9041099
- Mitchell SA, Bansi DS, Hunt N, Bergmann KV, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2001;121(4):900–7. MEDLINE: 11606503
- Stiehl A, Walker S, Stiehl L, Rudolph G, Hofmann WJ, Theilmann L. Effect of ursodeoxycholic acid on liver and bile duct disease in primary sclerosing cholangitis. A 3-year pilot study with a placebo-controlled study period. Journal of Hepatology 1994;20(1):57–64. MEDLINE: 8201224

Footnotes:

[1] We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included studies, as pointed out by the authors of the systematic review as well.

Endpoint: Normalization of cholestatic liver enzymes: Bilirubin (pediatric patients only):

- **Deneau et al 2018 (retrospective cohort study)** analyzed the effect of UDCA treatment in comparison to no treatment regarding the endpoint **Normalization of cholestatic liver enzymes: Total bilirubin in pediatric patients.**
  Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 6**).
- As specified in the **SoF table 6** the treatment with UDCA did not reduce **total bilirubin at 1 year** when compared to no treatment (9% vs 0%, not significant).
- We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included study, due to a lack of comparability observed in the Newcastle-Ottawa Scale.
- No downgrades were performed due to inconsistency, indirectness, imprecision or other considerations.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint Normalization of cholestatic liver enzymes: Bilirubin in pediatric patients was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 6: Narrative Summary of Findings PICO 4.2 UDCA vs placebo – Total bilirubin - pediatric patients only

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Deneau et al. 2018	Serious (NOS 6/9, risk of bias regarding comparability domain)	287 pediatric patients	UDCA treatment	No treatment	Total Bilirubin at 1 year mg/dL	Not serious	Not serious	UDCA (n = 236): 0.6 No treatment (n = 51): 0.5 P = 0.235
Deneau et al. 2018	Serious (NOS 6/9, risk of bias regarding comparability domain)	287 pediatric patients	UDCA treatment	No treatment	Percentage decrease in laboratory studies from diagnosis to 1 year	Not serious	Not serious	UDCA (n = 236): 9% No treatment (n = 51): 0% P = 0.322
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Total bilirubin	Serious[1]	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- Deneau MR, Mack C, Abdou R, Amin M, Amir A, Auth M, Bazerbachi F, Marie Broderick A, Chan A, DiGuglielmo M, El-Matary W, El-Youssef M, Ferrari F, Furuya KN, Gottrand F, Gupta N, Homan M, Jensen MK, Kamath BM, Mo Kim K, Kolho KL, Konidari A, Koot B, Iorio R, Martinez M, Mohan P, Palle S, Papadopoulou A, Ricciuto A, Saubermann L, Sathya P, Shteyer E, Smolka V, Tanaka A, Valentino PL, Varier R, Venkat V, Vitola B, Vos MB, Woynarowski M, Yap J, Miloh T. Gamma Glutamyltransferase Reduction Is Associated With Favorable Outcomes in Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis. Hepatol Commun. 2018 Sep 25;2(11):1369-1378. doi: 10.1002/hep4.1251. PMID: 30411083; PMCID: PMC6211333.

Footnotes:

***** Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default

[1] We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included study, due to a lack of comparability observed in the Newcastle-Ottawa Scale.

Endpoint: Normalization of cholestatic liver enzymes: Gamma Glutamyl transferase (GGT) (any age):

- **Poropat et al 2011** analyzed the effect of bile acids in comparison to placebo regarding the endpoint **Gamma Glutamyl transferase (GGT) at any age** and included **two** randomized controlled trials in the meta-analysis.

  The following primary studies were used in the meta-analysis:
  - Mitchell SA, Bansi DS, Hunt N, Bergmann KV, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2001;121(4):900–7. MEDLINE: 11606503
  - Stiehl A, Walker S, Stiehl L, Rudolph G, Hofmann WJ, Theilmann L. Effect of ursodeoxycholic acid on liver and bile duct disease in primary sclerosing cholangitis. A 3-year pilot study with a placebo-controlled study period. Journal of Hepatology 1994;20(1):57–64. MEDLINE: 8201224

- Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 7**).
- As specified in the SoF **table 7** the treatment with UDCA significantly decreased serum Gamma Glutamyl transferase (GGT) activity when compared to placebo (reduction between 70% and 79%).
- We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included studies, as pointed out by the authors of the systematic review as well.
- No downgrades were performed due to indirectness, inconsistency, imprecision or other considerations.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint Normalization of cholestatic liver enzymes: Gamma Glutamyl transferase (GGT) at any age was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 7: Summary of Findings Table PICO – UDCA vs Placebo –Normalization of cholestatic liver enzymes: Gamma Glutamyl transferase (GGT) (any age):

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Outcome: Serum Gamma Glutamyl transferase (GGT)												
2 (n =42)	RCTs	Serious[1]	Not serious	Not serious	Not serious	None	UDCA	Placebo	70% to 79% re-duction	(MD -260 IU/L, (95% CI -315 to -205)	MODERATE ⊕⊕⊕⊖	CRITICAL

References:

Meta-analysis:

Poropat G, Giljaca V, Stimac D, Gluud C. Bile acids for liver-transplanted patients Cochrane Database Syst Rev 2010 Mar 17;(3):CD005442. doi: 10.1002/14651858.CD005442.pub2.

Primary studies included in meta-analysis:

- Mitchell SA, Bansi DS, Hunt N, Bergmann KV, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2001;121(4):900–7. MEDLINE: 11606503
- Stiehl A, Walker S, Stiehl L, Rudolph G, Hofmann WJ, Theilmann L. Effect of ursodeoxycholic acid on liver and bile duct disease in primary sclerosing cholangitis. A 3-year pilot study with a placebo-controlled study period. Journal of Hepatology 1994;20(1):57–64. MEDLINE: 8201224

Footnotes:

[1] We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included studies, as pointed out by the authors of the systematic review as well.

Endpoint: Normalization of cholestatic liver enzymes: Gamma Glutamyl transferase (GGT) (pediatric patients only):

- **Deneau et al 2018 (retrospective cohort study)** analyzed the effect of UDCA treatment in comparison to no treatment regarding the endpoint **Normalization of cholestatic liver enzymes: Gamma Glutamyl transferase (GGT) in pediatric patients.**
  Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 8**).
- As specified in the **SoF table 8** the treatment with UDCA reduced **Gamma Glutamyl transferase (GGT) at 1 year** when compared to no treatment (75% vs 60%).
- We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included study, due to a lack of comparability observed in the Newcastle-Ottawa Scale.
- No downgrades were performed due to inconsistency, imprecision, indirectness or other considerations.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint Normalization of cholestatic liver enzymes: Gamma Glutamyl transferase (GGT) in pediatric patients was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 8: Narrative Summary of Findings PICO 4.2 UDCA vs placebo –- Gamma Glutamyl transferase (GGT) pediatric patients only

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Deneau et al. 2018	Serious (NOS 6/9, risk of bias regarding comparability domain)	287 pediatric patients	UDCA treatment	No treatment	GGT at 1 year U/L	Not serious	Not serious	GGT at 1 year UDCA (n = 236): 43 No treatment (n = 51): 115 p < 0.001
Deneau et al. 2018	Serious (NOS 6/9, risk of bias regarding comparability domain)	287 pediatric patients	UDCA treatment	No treatment	Percentage decrease in laboratory studies from diagnosis to 1 year	Not serious	Not serious	GGT at 1 year UDCA (n = 236): 75% No treatment (n = 51): 60% p = 0.002
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
GGT	Serious[1]	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⨁⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- Deneau MR, Mack C, Abdou R, Amin M, Amir A, Auth M, Bazerbachi F, Marie Broderick A, Chan A, DiGuglielmo M, El-Matary W, El-Youssef M, Ferrari F, Furuya KN, Gottrand F, Gupta N, Homan M, Jensen MK, Kamath BM, Mo Kim K, Kolho KL, Konidari A, Koot B, Iorio R, Martinez M, Mohan P, Palle S, Papadopoulou A, Ricciuto A, Saubermann L, Sathya P, Shteyer E, Smolka V, Tanaka A, Valentino PL, Varier R, Venkat V, Vitola B, Vos MB, Woynarowski M, Yap J, Miloh T. Gamma Glutamyltransferase Reduction Is Associated With Favorable Outcomes in Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis. Hepatol Commun. 2018 Sep 25;2(11):1369-1378. doi: 10.1002/hep4.1251. PMID: 30411083; PMCID: PMC6211333.

Footnotes:

***** Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default

[1] We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included study, due to a lack of comparability observed in the Newcastle-Ottawa Scale.

Endpoint: Adverse events (any age):

- **Poropat et al 2011** analyzed the effect of bile acids in comparison to placebo or no treatment regarding the endpoint **Adverse events at any age** and included **six** randomized controlled trials in the meta-analysis.

    - Beuers U, Spengler U, Kruis W, Aydemir U, Wiebecke B, Heldwein W, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. Hepatology 1992;16(3):707–14. MEDLINE: 1505913
    - Lindor KD, for the Mayo Primary Sclerosing CholangitisUrsodeoxycholic Acid Study Group. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. The New England Journal of Medicine 1997;336(10):691–5. MEDLINE: 9041099
    - Mitchell SA, Bansi DS, Hunt N, Bergmann KV, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2001;121(4):900–7. MEDLINE: 11606503
    - Lo SK, Herrmann R, Chapman RW, Fleming KA, Shearman J, Cusick P, et al. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a double-blind placebo controlled trial [AASLD abstract]. Hepatology 1992;16(2 Pt 2):92A.
    - Olsson R, Boberg KM, De Muckadell OS, Lindgren S, Hultcrantz R, Folvik G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: A 5-year multicenter, randomized, controlled study. Gastroenterology 2005;129 (5):1464–72. MEDLINE: 16285948
    - Stiehl A, Walker S, Stiehl L, Rudolph G, Hofmann WJ, Theilmann L. Effect of ursodeoxycholic acid on liver and bile duct disease in primary sclerosing cholangitis. A 3-year pilot study with a placebo-controlled study period. Journal of Hepatology 1994;20(1):57–64. MEDLINE: 8201224

- Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 9**).
- As specified in the SoF **table 9** the treatment with UDCA resulted in similar adverse event rates when compared to placebo or no treatment (RR 1.10, 95% CI 0.76 to 1.60).
- We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included studies, as pointed out by the authors of the systematic review as well.
- We chose to downgrade the evidence once due to serious imprecision, based on the large confidence interval indicating considerable potential harm, as well as benefit.
- No downgrades were performed due to indirectness, inconsistency, or other considerations.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint Adverse events any age was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 9: Summary of Findings Table PICO – UDCA vs Placebo –Adverse events (any age):

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Outcome: Adverse events												
6 (n =402)	RCTs	Serious[1]	Not serious	Not serious	Not serious [2]	None	UDCA	Placebo or no inter-vention	RR 1.10, 95% CI 0.76 to 1.60	NA	LOW ⊕⊕⊖⊖	CRITICAL

References:

Meta-analysis:

Poropat G, Giljaca V, Stimac D, Gluud C. Bile acids for liver-transplanted patients Cochrane Database Syst Rev 2010 Mar 17;(3):CD005442. doi: 10.1002/14651858.CD005442.pub2.

Primary studies included in meta-analysis:

- Beuers U, Spengler U, Kruis W, Aydemir U, Wiebecke B, Heldwein W, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. Hepatology 1992;16(3):707–14. MEDLINE: 1505913
- Lindor KD, for the Mayo Primary Sclerosing CholangitisUrsodeoxycholic Acid Study Group. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. The New England Journal of Medicine 1997;336(10):691–5. MEDLINE: 9041099
- Mitchell SA, Bansi DS, Hunt N, Bergmann KV, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2001;121(4):900–7. MEDLINE: 11606503
- Lo SK, Herrmann R, Chapman RW, Fleming KA, Shearman J, Cusick P, et al. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a double-blind placebo controlled trial [AASLD abstract]. Hepatology 1992;16(2 Pt 2):92A.
- Olsson R, Boberg KM, De Muckadell OS, Lindgren S, Hultcrantz R, Folvik G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: A 5-year multicenter, randomized, controlled study. Gastroenterology 2005;129 (5):1464–72. MEDLINE: 16285948
- Stiehl A, Walker S, Stiehl L, Rudolph G, Hofmann WJ, Theilmann L. Effect of ursodeoxycholic acid on liver and bile duct disease in primary sclerosing cholangitis. A 3-year pilot study with a placebo-controlled study period. Journal of Hepatology 1994;20(1):57–64. MEDLINE: 8201224

Footnotes:

[1] We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included studies, as pointed out by the authors of the systematic review as well.

[2] We chose to downgrade the evidence once due to serious imprecision, based on the large confidence interval indicating considerable potential harm, as well as benefit.

Endpoint: Adverse events (pediatric patients only):

- **Deneau et al 2018 (retrospective cohort study)** analyzed the effect of UDCA treatment in comparison to no treatment regarding the endpoint **Adverse events in pediatric patients.**
  Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 10**).
- As specified in the **SoF table 10** the treatment with UDCA showed similar rates of adverse events when compared to no treatment (25% vs 25%).
- We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included study, due to a lack of comparability observed in the Newcastle-Ottawa Scale.
- No downgrades were performed due to inconsistency, or other considerations.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint Adverse events in pediatric patients was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 10: Narrative Summary of Findings PICO 4.2 UDCA vs placebo –- Adverse events pediatric patients only

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Deneau et al. 2018	Serious (NOS 6/9, risk of bias regarding comparability domain)	287 pediatric patients	UDCA treatment	No treatment	Any adverse outcome	Not serious	Not serious	UDCA (n = 236): 25% No treatment (n = 51): 25% p = 0.945
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Serious[1]	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- Deneau MR, Mack C, Abdou R, Amin M, Amir A, Auth M, Bazerbachi F, Marie Broderick A, Chan A, DiGuglielmo M, El-Matary W, El-Youssef M, Ferrari F, Furuya KN, Gottrand F, Gupta N, Homan M, Jensen MK, Kamath BM, Mo Kim K, Kolho KL, Konidari A, Koot B, Iorio R, Martinez M, Mohan P, Palle S, Papadopoulou A, Ricciuto A, Saubermann L, Sathya P, Shteyer E, Smolka V, Tanaka A, Valentino PL, Varier R, Venkat V, Vitola B, Vos MB, Woynarowski M, Yap J, Miloh T. Gamma Glutamyltransferase Reduction Is Associated With Favorable Outcomes in Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis. Hepatol Commun. 2018 Sep 25;2(11):1369-1378. doi: 10.1002/hep4.1251. PMID: 30411083; PMCID: PMC6211333.

Footnotes:

***** Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default

[1] We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias in the included study, due to a lack of comparability observed in the Newcastle-Ottawa Scale.

PICO: 4.3 PSC diagnostic

Population: PSC patients
Intervention: CA 19-9 OR Ultrasound OR MRCP (for the screening of hepatobiliary tumors)
Comparison: Ultrasound OR MRCP OR CA 19-9 (for the screening of hepatobiliary tumors)
Outcome: Sensitivity and specificity for the detection of cholangiocarcinoma OR Survival

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
There are **6** studies available for PICO question **4.3.** These are cohort studies by **Ali et al 2018, Bergquist et al 2022**, **Trivedi et al. 2020, Villard et al. 2022** and the diagnostic studies by **Eaton et al 2021** and **Charatcharoenwitthaya 2008**. The study details are shown in the corresponding evidence table.
The studies by **Bergquist et al 2022** and **Eaton et al 2021** were identified using a systematic literature research approach, while the studies by **Ali et al 2018**, **Trivedi et al. 2020, Villard et al. 2022** and **Charatcharoenwitthaya 2008** were nominated by guideline expert working members.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Sensitivity

- **Eaton et al 2021** (prospective diagnostic study) compared MRI with Ultrasound regarding the sensitivity for the detection of cholangiocarcinoma (CCA).
- **Charatcharoenwitthaya et al 2008** (diagnostic study) compared several diagnostic measures including CA 19-9 serum markers, ultrasound, MRCP in their ability to detect cholangiocarcinoma in PSC patients.
- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in **table 1** in a narrative approach.
- In conclusion, the study of **Eaton et al 2021** (prospective diagnostic study) found that MRI had higher Sensitivity in the detection of **definite or possible CCA** (89 vs 53%), as well as **definite CCA** (58 vs 17%).
  The study by **Charatcharoenwitthaya et al 2008** (diagnostic study) found high sensitivity and specificity at 20 U/ml for CA 19-9 in comparison to other methods and a benefit of CA 19-9 used in combination with imaging (not reported since it is not part of the PICO).
- Since all of the included studies were diagnostic studies, the certainty of evidence was graded as HIGH by default.
- One downgrade was performed due to serious risk of bias in the study by **Charatcharoenwitthaya 2008** (diagnostic study) observed in QUADAS 2 tool.
- No downgrades were performed due to inconsistency, imprecision, or indirectness or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint Sensitivity was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 4.3– Detection of cholangiocarcinoma - Sensitivity

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**			
Eaton et al. 2021	Not Serious	266 Adult PSC patients who underwent MRI and US	MRI	US	**Sensitivity** for Definite or possible cholangio-carcinoma (CCA)	Not serious	Not serious	**MRI:** 89.17% (82.19-94.15) **Ultrasound:** 52.50% (43.18-61.69)
Eaton et al. 2021	Not Serious	266 Adult PSC patients who underwent MRI and US	MRI	US	**Sensitivity**: Definite cholangio-carcinoma (CCA)	Not serious	Not serious	**MRI:** 58.33% (48.98-67.26) **Ultrasound:**16.67% (10.49-24.56)
Charatcharoenwitthaya et al 2008	Serious[1]	230 patients with PSC	Serum CA 19-9 (20 U/ml best result()	Ultrasound, MRCP	**Sensitivity** (CCA) overall finding**	Not serious	Not serious	**CA 19-9** 78% (0.58-0.90) **US** 57% (0.37-0.76) **MRCP** 78% (0.45-0.94),
Charatcharoenwitthaya et al 2008	Serious[1]	230 patients with PSC	Serum CA 19-9 (20 U/ml best result()	Ultrasound, MRCP	**Sensitivity** (CCA) definite finding**	Not serious	Not serious	**CA 19-9** 78% (0.58-0.90) **US** 10% (0.03-0.29) **MRCP** 11% (0.02-0.44)
Charatcharoenwitthaya et al 2008	Serious[1]	230 patients with PSC	Serum CA 19-9 (20 U/ml best result()	Ultrasound, MRCP	**Sensitivity** (CCA) probable finding**	Not serious	Not serious	**CA 19-9** 78% (0.58-0.90) **US** 19% (0.08-0.40) **MRCP** 33% (0.12-0.65)
Charatcharoenwitthaya et al 2008	Serious[1]	230 patients with PSC	Serum CA 19-9 (20 U/ml best result()	Ultrasound, MRCP	**Sensitivity** (CCA) possible finding**	Not serious	Not serious	**CA 19-9** 78% (0.58-0.90) **US** 29% (0.14-0.50) **MRCP** 33% (0.12-0.65)
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**

Sensitivity	Serious[1]	Not serious	Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊖	MODERATE*			

References:

- Charatcharoenwitthaya, Phunchai. Utility of serum tumor markers, imaging, and biliary cytology for detecting cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. Hepatology (Baltimore, Md.). 48. . 2008
- Eaton, J. E. et al. Early Cholangiocarcinoma Detection With Magnetic Resonance Imaging Versus Ultrasound in Primary Sclerosing Cholangitis. Hepatology. 73. 1868-1881. 2021

Footnotes:

***Since the included studies were diagnostic studies, the certainty of the evidence was graded as HIGH for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

****Please refer to the original article for exact definitions for overall, definite, probable and possible finding for imaging**

1 One downgrade was performed due to serious risk of bias in the study by **Charatcharoenwitthaya 2008** (diagnostic study) observed in QUADAS 2 tool, due to 13 questions being unclear in the assessment.

Endpoint: Specificity

- **Eaton et al 2021** (prospective diagnostic study) compared MRI with Ultrasound regarding the specificity for the detection of cholangiocarcinoma (CCA).
- **Charatcharoenwitthaya et al 2008** (diagnostic study) compared several diagnostic measures including CA 19-9 serum markers, ultrasound, MRCP in their ability to detect cholangiocarcinoma in PSC patients.
- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in **table 2** in a narrative approach.
- In conclusion, the study of **Eaton et al 2021** (prospective diagnostic study) found that MRI had comparable Specificity in the detection of **definite or possible CCA** (86 vs. 90%) and **definite CCA** (98 vs. 99%)
- Since all of the included studies were diagnostic studies, the certainty of evidence was graded as HIGH by default.
- No downgrades were performed due to inconsistency, imprecision, or indirectness or other considerations.
- One downgrade was performed due to serious risk of bias in the study by **Charatcharoenwitthaya 2008** (diagnostic study) observed in QUADAS 2 tool.
- No downgrades were performed due to inconsistency, imprecision, or indirectness or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint Specificity was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 4.3 – Detection of cholangiocarcinoma - Specificity

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**			
Eaton et al. 2021	Not Serious	266 Adult PSC patients who underwent MRI and US	MRI	US	**Specificity** for Definite or possible cholangio-carcinoma (CCA)	Not serious	Not serious	**MRI:** 85.62% (78.86-90.87) **Ultrasound:** 89.73% (82.93-93.65)
Eaton et al. 2021	Not Serious	266 Adult PSC patients who underwent MRI and US	MRI	US	**Specificity** for Definite cholangio-carcinoma (CCA)	Not serious	Not serious	**MRI:** 97.95% (94.11-99.57) **Ultrasound:** 99.32% (96.24-99.98)
Charatcharoenwitthaya et al 2008	Serious[1]	230 patients with PSC	Serum CA 19-9	Ultrasound, MRCP	**Specificity** (CCA) overall finding**	Not serious	Not serious	**CA 19-9** 67% (0.60-0.73) **US** 94% (0.90-0.97) **MRCP** 76% (0.68-0.83)
Charatcharoenwitthaya et al 2008	Serious[1]	230 patients with PSC	Serum CA 19-9	Ultrasound, MRCP	**Specificity** (CCA) overall finding**	Not serious	Not serious	**CA 19-9** 67% (0.60-0.73) **US** 100% (0.98-1) **MRCP** 100% (0.97-1)
Charatcharoenwitthaya et al 2008	Serious[1]	230 patients with PSC	Serum CA 19-9	Ultrasound, MRCP	**Specificity** (CCA) overall finding**	Not serious	Not serious	**CA 19-9** 67% (0.60-0.73) **US** 97% (0.93-0.99) **MRCP** 84% (0.76-0.89)
Charatcharoenwitthaya et al 2008	Serious[1]	230 patients with PSC	Serum CA 19-9	Ultrasound, MRCP	**Specificity** (CCA) overall finding**	Not serious	Not serious	**CA 19-9** 67% (0.60-0.73) **US** 97% (0.94-0.99) **MRCP** 93% (0.86-0.96)
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**

Specificity	Serious[1]	Not serious	Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊖	MODERATE*			

References:

- Charatcharoenwitthaya, Phunchai. Utility of serum tumor markers, imaging, and biliary cytology for detecting cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. Hepatology (Baltimore, Md.). 48. . 2008
- Eaton, J. E. et al. Early Cholangiocarcinoma Detection with Magnetic Resonance Imaging Versus Ultrasound in Primary Sclerosing Cholangitis. Hepatology. 73. 1868-1881. 2021

Footnotes:

***Since the included studies were diagnostic studies, the certainty of the evidence was graded as HIGH for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

****Please refer to the original article for exact definitions for overall, definite, probable and possible finding for imaging**

1 One downgrade was performed due to serious risk of bias in the study by **Charatcharoenwitthaya 2008** (diagnostic study) observed in QUADAS 2 tool, due to 13 questions being unclear in the assessment.

Endpoint: Positive and negative predictive values

- **Villard et al. 2022** (cohort study) compared methods of surveillance in PSC patients regarding the development of CCA and the positive and negative predictive value.
- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in **table 3** in a narrative approach.
- In conclusion, the study of **Villard et al. 2022** (cohort study) report a positive predictive value for CCA in the event of an MRI/MRCP with severe/progressive bile duct changes of 10% (95% CI 7-13%) and a negative predictive value of 99% (95% CI 98-100%).
- Since all of the included studies were cohort studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
- We downgraded once due to serious risk of bias in the study by **Villard et al. 2022** (cohort study) observed in Newcastle-Ottawa scale.
- We downgraded once due to indirectness, since the reported outcomes are not part of the PICO question.
- No downgrades were performed due to inconsistency, imprecision, or other considerations.

- **Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint positive / negative predictive value was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).**

Table 3: Narrative Summary of Findings PICO 4.3– Detection of cholangiocarcinoma – Positive and negative predictive values for MRCP

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**			
Villard et al. 2022	Serious [1]	512 consecutive PSC patients	MRI/MRCP surveillance	CA 19-9 surveillance	**Positive predictive value** cholangio-carcinoma (CCA)	Serious[2]	Not serious	PPV for CCA in the event of an MRI/MRCP with severe/progressive bile duct changes was 10% (95% CI 7-13%)
Villard et al. 2022	Serious [1]	512 consecutive PSC patients	MRI/MRCP surveillance	CA 19-9 surveillance	**Negative predictive value**:Definite cholangio-carcinoma (CCA)	Serious[2]	Not serious	NPV for CCA in the event of an MRI/MRCP with severe/progressive bile duct changes predictive value was 99% (95% CI 98-100%).
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
PPV, NPV	Serious[1]	Not serious				Serious[2]	Not serious	None
GRADE	⨁⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- Villard, Christina. Prospective surveillance for cholangiocarcinoma in unselected individuals with primary sclerosing cholangitis. Journal of hepatology. 78. . 2022

Footnotes:

***Since the included studies were cohort studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 One downgrade was performed due to serious risk of bias in the study by **Villard et al. 2022** (cohort study) observed in Newcastle-Otttawa scale (0 stars in the comparability domain).

2 We downgraded once due to indirectness, since the reported outcomes are not part of the PICO question.

Endpoint: Survival

- **Ali et al 2018** (cohort study) compared surveillance with no surveillance in PSC patients regarding the development of HBCa and the endpoint of 5 and 10-year survival.
- **Bergquist et al 2021** (retrospective cohort study) compared scheduled imaging of MRI/Ultrasound or ERCP with clinical follow-ups with regarding the mortality rate.
- **Trivedi et al 2020** (cohort study) performed a post-cancer survivorship analysis in PSC patients and found that regular annual imaging with minimum 2 interval scans was associated with a risk reduction in HBP cancer related mortality.
- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in **table 4** in a narrative approach.
- In conclusion, the study of **Bergquist et al 2021** (retrospective cohort study) found that scheduling MRI/Ultrasound or ERCP resulted in a lower mortality rate (HR 0.61 and 0.38) when compared to clinical follow-up (adjusted by age, sex, start year of follow-up).
  ERCP seems to be preferable to MRI/Ultrasound in the indirect comparison.
  Ali et al 2018 reported significantly higher 5-year and 10-year overall survival rates in the surveillance group versus the no-surveillance group (68% and 56% versus 20% and 13%, respectively; $P < 0.001$).
  Trivedi et al 2020 (cohort study) found that annual imaging with minimum 2 interval scans before cancer diagnosis was associated with >2-fold risk reduction in HPB cancer-related death (HR, 0.43; 95% CI, 0.23–0.80; $P = 0.037$).
- Since all of the included studies were cohort studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
- No downgrades were performed due to risk of bias, inconsistency, imprecision, or indirectness or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint Survival was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 4: Narrative Summary of Findings PICO 4.3– Survival / Mortality rate

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Ali et al 2018	Not Serious	830 PSC patients	Surveillance	Non-surveillance	5 year overall survival	Not serious	Not serious	68% vs. 20% P < 0.001.
Ali et al 2018	Not Serious	830 PSC patients	Surveillance	Non-surveillance	10-year overall survival	Not serious	Not serious	56% vs. 13% P < 0.001.
Bergquist et al. 2022	Not Serious	2795 PSC patients from 27 EU centers.	MRI and or Ultrasound (US)	Clinical follow-up	Mortality rate (95% CI)	Not serious	Not serious	HR 0.61 (0.47–0.80) adjusted for sex, age and start year of follow-up
Bergquist et al. 2022	Not Serious	2795 PSC patients from 27 EU centers.	MRI and or Ultrasound (US)	Clinical follow-up	Mortality rate (95% CI) per 1000 PY:	Not serious	Not serious	Scheduled imaging 12.5 (10.5–14.4) Clinical follow-up 23.1 (18.1–28.1)
Bergquist et al. 2022	Not Serious	2795 PSC patients from 27 EU centers.	ERCP	Clinical follow-up	Mortality rate (95% CI)	Not serious	Not serious	HR 0.38 (0.27–0.54) adjusted for sex, age and start year of follow-up.
Bergquist et al. 2022	Not Serious	2795 PSC patients from 27 EU centers.	ERCP	Clinical follow-up	Mortality rate (95% CI) per 1000 PY:	Not serious	Not serious	Scheduled imaging 8.4 (6.3–10.5) Clinical follow-up 23.1 (18.1–28.1)
Trivedi et al. 2020	Serious[1]	PSC patients	Surveillance scans	No surveillance	HPB related deaths	Serious[2]	Not serious	Postcancer survivorship analysis showed that annual imaging (minimum of 2 interval scans) before cancer diagnosis was associated with >2-fold risk reduction in HPB cancer-related death (HR, 0.43; 95% CI, 0.23–0.80; P = .037).
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Survival	Not serious	Not serious				Not serious	Not serious	None

GRADE	⨁⨁⊖⊖	LOW*			

References:

- **Ali, Ahmad Hassan. Surveillance for hepatobiliary cancers in patients with primary sclerosing cholangitis. Hepatology (Baltimore, Md.). 67. 2018**
- **Bergquist, A. et al. Impact on follow-up strategies in patients with primary sclerosing cholangitis. Liver Int.2022**
- **Trivedi, Palak J. Effects of Primary Sclerosing Cholangitis on Risks of Cancer and Death in People with Inflammatory Bowel Disease, Based on Sex, Race, and Age. Gastroenterology. 159. 2020**

Footnotes:

***Since the included studies were cohort studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 **Trivedi et al 2020** describes PSC in connection with IBD, also mortality was investigated as opposed to survival in the PICO.

2 High risk of bias in the study by **Trivedi et al 2020**, due to zero stars in the comparability domain in the Newcastle Ottawa scale.

PICO 4.4 AILE

Population: Adult PSC patient
Intervention: Immunosuppressive treatment / azathioprine
Comparison: No immunosuppressive treatment
Outcome: Transplant-free survival OR progression of fibrosis, Normalization of cholestatic liver enzymes AND/OR Alkaline Phosphatase AND/OR Bilirubin AND/OR GGT

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis. The systematic search and screening revealed **one study** for this PICO question. **The systematic review and meta-analysis of Liu et al. 2022.** The systematic review and meta-analysis included only adults, therefore no results for children were provided in this analysis.
The systematic review of Liu et al. 2022 included observational studies with no control group as well as randomized controlled trials. For this analysis, only the randomized controlled trials analyzing the effect of immunosuppressive treatment in comparison to placebo, or no treatment with immunosuppressive agents were presented here. Additionally, the **randomized controlled phase 2 trial of Muir et al. 2019** was nominated by the clinical experts of the workgroup. The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint Change in ALP

- For the endpoint **'change in ALP'** there **were five trials with 213 patients** included in the **meta-analysis of Liu et al. 2022** analyzing immunosuppressive treatment vs. placebo or no treatment with immunosuppressive agents.

  The following primary studies were used in the meta-analysis:
  - Hommes, D. W., Erkelens, W., Ponsioen, C., Stokkers, P., Rauws, E., van der Spek, M., et al. (2008). A double-blind, placebo-controlled, randomized study of infliximab in primary sclerosing cholangitis. Journal of Clinical Gastroenterology 42, 522–526.
  - Larusso, N. F., Wiesner, R. H., Ludwig, J., Maccarty, R. L., Beaver, S. J., & Zinsmeister, A. R. (1988). Prospective trial of penicillamine in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 95, 1036–1042.
  - Knox, T. A., & Kaplan, M. M. (1994). A double-blind controlled trial of oral-pulse methotrexate therapy in the treatment of primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 106, 494–499.
  - Olsson, R., Broome, U., Danielsson, A., Hagerstrand, I., Jarnerot, G., Loof, L., et al. (1995). Colchicine treatment of primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 108, 1199–1203.
  - Sterling, R. K., Salvatori, J. J., Luketic, V. A., Sanyal, A. J., Fulcher, A. S., Stravitz, R. T., et al. (2004). A prospective, randomized-controlled pilot study of ursodeoxycholic acid X. Liu, H. Wang, X. Liu et al. Pharmacology & Therapeutics 237 (2022) 108163 12 combined with mycophenolate mofetil in the treatment of primary sclerosing cholangitis. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 20, 943–949.

  One trial with 10 patients analyzed Infliximab vs. placebo **(Hommes et al. 2008),** one trial with 70 patients **(Larusso et al. 1988)** analyzed Penicillamine vs. placebo, one trial with 24 patients analyzed MTX vs. placebo **(Knox et al. 1994),** one trial with 84 patients analyzed Colchicine vs. placebo **(Olsson et al.**

1995) and one trial with 25 patients analyzed MMF + UDCA vs. UDCA alone (**Sterling et al. 2004).** All included studies were randomized controlled trials. Therefore, the quality of evidence was graded as high by default and then downgraded based on prespecified criteria **(see table 1).**

- As specified in the **SoF table 1,** no statistically significant changes in ALP were observed for the different immunosuppressive agents except in the study of Knox et al. 1994, which found a change with MTX of -152 (U/L), p = 0.032. However, this study included only 12 patients. Therefore, the results should be interpreted with caution. No statistically significant changes in ALP were observed in the placebo groups or the UDCA group.
- The risk of bias analysis of the included studies revealed high risk of bias (Cochrane ROB 2, provided by the authors of the META). Therefore, we downgrade for risk of bias.
- No downgrades were performed for inconsistency, indirectness, imprecision, or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the 'Change in ALP' of Liu et al. 2022 (Meta-analysis) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖)

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 4.4 Change in ALP (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Hommes et al. 2008	Serious [1]	Patients with PSC in the Netherlands	Infliximab 5 mg/kg for 24 weaks	Placebo	Post therapy change in ALP (U/L)	Not serious	Intervention number of patients: 6 Control number of patients: 4	Change in intervention group: **-185 (U/L), p = 0.125** Change in control group: **-106 (U/L), p = 0.25**
Larusso et al. 1988	Serious[1]	Patients with PSC in the USA	Penicillamine 250 mg, t.i.d. for 1 year	Placebo	Post therapy change in ALP (U/L)	Not serious	Intervention number of patients: 39 Control number of patients: 31	Change in intervention group: **175 (U/L), p = non-significant** Change in control group: **-148 (U/L), p = non-significant**
Knox et al. 1994	Serious[1]	Patients with PSC in the USA	MTX 15 mg/wk for 2 years	Placebo	Post therapy change in ALP (U/L)	Not serious	Intervention number of patients: 12 Control number of patients: 12	Change in intervention group: **-152 (U/L), p = 0.032** Change in control group: **30 (U/L), p = non-significant**
Olsson et al. 1995	Serious[1]	Patients with PSC in Sweden	Colchicine 1 mg/day for 3 years	Placebo	Post therapy change in ALP (U/L)	Not serious	Intervention number of patients: 44 Control number of patients: 40	Change in intervention group: **-114 (U/L), p = non-significant** Change in control group: **-36 (U/L), p = non-significant**
Sterling et al. 2004	Serious[1]	Patients with PSC in the USA	MMF + UDCA 1 g b.i.d. + 13–15 mg/kg/day for 2 years	UDCA 13–15 mg/kg/day	Post therapy change in ALP (U/L)	Not serious	Intervention number of patients: 12 Control number of patients: 13	Change in intervention group: **-38 (U/L), p = non-significant** Change in control group: **15(U/L), p = non-significant**

Overall GRADE appraisal					Other considerations
Change in ALP	Serious[1]	Not serious	Not Serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊖	MODERATE*			

***Since the majority of the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
[1] The risk of bias analysis of the included studies revealed high risk of bias (Cochrane ROB 2, provided by the authors of the META). Therefore, we downgrade for risk of bias.

Endpoint Change in AST

- For the endpoint **'change in AST'** there were **four trials with 203 patients** included in the **meta-analysis of Liu et al. 2022** analyzing immunosuppressive treatment vs. placebo or no treatment with immunosuppressive agents.

  The following primary studies were used in the meta-analysis:
  - Larusso, N. F., Wiesner, R. H., Ludwig, J., Maccarty, R. L., Beaver, S. J., & Zinsmeister, A. R. (1988). Prospective trial of penicillamine in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 95, 1036–1042.
  - Knox, T. A., & Kaplan, M. M. (1994). A double-blind controlled trial of oral-pulse methotrexate therapy in the treatment of primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 106, 494–499.
  - Olsson, R., Broome, U., Danielsson, A., Hagerstrand, I., Jarnerot, G., Loof, L., et al. (1995). Colchicine treatment of primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 108, 1199–1203.
  - Sterling, R. K., Salvatori, J. J., Luketic, V. A., Sanyal, A. J., Fulcher, A. S., Stravitz, R. T., et al. (2004). A prospective, randomized-controlled pilot study of ursodeoxycholic acid X. Liu, H. Wang, X. Liu et al. Pharmacology & Therapeutics 237 (2022) 108163 12 combined with mycophenolate mofetil in the treatment of primary sclerosing cholangitis. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 20, 943–949.

- One trial with 70 patients analyzed Penicillamine vs. placebo **(Larusso et al. 1988),** one trial with 24 patients analyzed MTX vs. placebo (**Knox et al. 1994),** one trial with 84 patients analyzed Colchicine vs. placebo **(Olsson et al. 1995**) and one trial with 25 patients analyzed MMF + UDCA vs. UDCA alone **(Sterling et al. 2005**). All included studies were randomized controlled trials. Therefore, the quality of evidence was graded as high by default and then downgraded based on prespecified criteria **(see table 2).**
- As specified in the **SoF table 2**, no statistically significant changes were observed for the different immunosuppressive agents. No statistically significant changes on AST were observed in the placebo groups or the UDCA group.
- **The risk of bias analysis of the included studies revealed high risk of bias (Cochrane ROB 2, provided by the authors of the META). Therefore, we downgrade for risk of bias.**
- No downgrades were performed for inconsistency, indirectness, imprecision, or other considerations.

  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the 'Change in AST' of Liu et al. 2022 (Meta-analysis) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖)

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 4.4 Change in AST (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Larusso et al. 1988	Serious[1]	Patients with PSC in the USA	Penicillamine 250 mg, t.i.d. for 1 year	Placebo	Post therapy change in AST (U/L)	Not serious	Intervention number of patients: 39 Control number of patients: 31	Change in intervention group: **7 (U/L), p = non-significant** Change in control group: **not available**
Knox et al. 1994	Serious[1]	Patients with PSC in the USA	MTX 15 mg/wk for 2 years	Placebo	Post therapy change in AST (U/L)	Not serious	Intervention number of patients: 12 Control number of patients: 12	Change in intervention group: **-14 (U/L), p = non-significant** Change in control group: **-4 (U/L), p = non-significant**
Olsson et al. 1995	Serious[1]	Patients with PSC in Sweden	Colchicine 1 mg/day for 3 years	Placebo	Post therapy change in AST (U/L)	Not serious	Intervention number of patients: 44 Control number of patients: 40	Change in intervention group: **-13 (U/L), p = non-significant** Change in control group: **26 (U/L), p = non-significant**
Sterling et al. 2004	Serious[1]	Patients with PSC in the USA	MMF + UDCA 1 g b.i.d. + 13–15 mg/kg/day for 2 years	UDCA 13–15 mg/kg/day	Post therapy change in AST (U/L)	Not serious	Intervention number of patients: 12 Control number of patients: 13	Change in intervention group: **-26 (U/L), p = 0.08** Change in control group: **-11 (U/L), p = non-significant**
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Change in AST	Serious[1]	Not serious				Not Serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊖	MODERATE*						

***Since the majority of the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1]The risk of bias analysis of the included studies revealed high risk of bias (Cochrane ROB 2, provided by the authors of the META). Therefore, we downgrade for risk of bias.

Endpoint Change in Total Bilirubin

- For the endpoint '**Change in Total Bilirubin'** there were **three trials with 133 patients** included in the **meta-analysis of Liu et al. 2022** analyzing immunosuppressive treatment vs. placebo or no treatment with immunosuppressive agents.

  The following primary studies were used in the meta-analysis:
  - Knox, T. A., & Kaplan, M. M. (1994). A double-blind controlled trial of oral-pulse methotrexate therapy in the treatment of primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 106, 494–499.
  - Olsson, R., Broome, U., Danielsson, A., Hagerstrand, I., Jarnerot, G., Loof, L., et al. (1995). Colchicine treatment of primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 108, 1199–1203.
  - Sterling, R. K., Salvatori, J. J., Luketic, V. A., Sanyal, A. J., Fulcher, A. S., Stravitz, R. T., et al. (2004). A prospective, randomized-controlled pilot study of ursodeoxycholic acid X. Liu, H. Wang, X. Liu et al. Pharmacology & Therapeutics 237 (2022) 108163 12 combined with mycophenolate mofetil in the treatment of primary sclerosing cholangitis. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 20, 943–949.

- One trial with 24 patients analyzed MTX vs. placebo **(Knox et al. 1994),** one trial with 84 patients analyzed Colchicine vs. placebo **(Olsson et al. 1995)** and one trial with 25 patients analyzed MMF + UDCA vs. UDCA alone **(Sterling et al. 2004).** All included studies were randomized controlled trials. Therefore, the quality of evidence was graded as high by default and then downgraded based on prespecified criteria **(see table 3).**
- As specified in the **SoF table 3**, no statistically significant changes in Total Bilirubin were observed for the different immunosuppressive agents. No statistically significant changes in ALP were observed in the placebo groups or the UDCA group.
- **The risk of bias analysis of the included studies revealed high risk of bias (Cochrane ROB 2, provided by the authors of the META). Therefore, we downgrade for risk of bias.**
- No downgrades were performed for inconsistency, indirectness, imprecision, or other considerations.

  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the 'Change in Total Bilirubin' of Liu et al. 2022 (Meta-analysis) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖)

Table 3: Narrative Summary of Findings PICO 4.4 Change in Total Bilirubin (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**			
Knox et al. 1994	Serious[1]	Patients with PSC in the USA	MTX 15 mg/wk for 2 years	Placebo	Post therapy change in total bilirubin (mg/dL)	Not serious	Intervention number of patients: 12 Control number of patients: 12	Change in intervention group: **0.35 (mg/dL), p = non-significant** Change in control group: **0.11 (mg/dL), p = non-significant**
Olsson et al. 1995	Serious[1]	Patients with PSC in Sweden	Colchicine 1 mg/day for 3 years	Placebo	Post therapy change in total bilirubin (mg/dL)	Not serious	Intervention number of patients: 44 Control number of patients: 40	Change in intervention group: **0.48 (mg/dL), p = non-significant** Change in control group: **-0.05 (mg/dL), p = non-significant**
Sterling et al. 2004	Serious[1]	Patients with PSC in the USA	MMF + UDCA 1 g b.i.d. + 13–15 mg/kg/day for 2 years	UDCA 13–15 mg/kg/day	Post therapy change in total bilirubin (mg/dL)	Not serious	Intervention number of patients: 12 Control number of patients: 13	Change in intervention group: **-0.11 (mg/dL), p = non-significant** Change in control group: **0.35 (mg/dL), p = non-significant**
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Change in Total Bilirubin	Serious[1]	Not serious				Not Serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊖	MODERATE*						

***Since the majority of the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] The risk of bias analysis of the included studies revealed high risk of bias (Cochrane ROB 2, provided by the authors of the META). Therefore, we downgrade for risk of bias.

Endpoint Death / Liver transplantation

- For the endpoint **'death / liver transplantation'** there were **four trials with 203 patients** included in the **meta-analysis of Liu et al. 2022** analyzing immunosuppressive treatment vs. placebo or no treatment with immunosuppressive agents.

  The following primary studies were used in the meta-analysis:
  - Larusso, N. F., Wiesner, R. H., Ludwig, J., Maccarty, R. L., Beaver, S. J., & Zinsmeister, A. R. (1988). Prospective trial of penicillamine in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 95, 1036–1042.
  - Knox, T. A., & Kaplan, M. M. (1994). A double-blind controlled trial of oral-pulse methotrexate therapy in the treatment of primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 106, 494–499.
  - Olsson, R., Broome, U., Danielsson, A., Hagerstrand, I., Jarnerot, G., Loof, L., et al. (1995). Colchicine treatment of primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 108, 1199–1203.
  - Sterling, R. K., Salvatori, J. J., Luketic, V. A., Sanyal, A. J., Fulcher, A. S., Stravitz, R. T., et al. (2004). A prospective, randomized-controlled pilot study of ursodeoxycholic acid X. Liu, H. Wang, X. Liu et al. Pharmacology & Therapeutics 237 (2022) 108163 12 combined with mycophenolate mofetil in the treatment of primary sclerosing cholangitis. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 20, 943–949.

- One trial with 70 patients analyzed Penicillamine vs. placebo **(Larusso et al. 1988),** one trial with 24 patients analyzed MTX vs. placebo **(Knox et al. 1994),** one trial with 84 patients analyzed Colchicine vs. placebo **(Olsson et al. 1995)** and one trial with 25 patients analyzed MMF + UDCA vs. UDCA alone **(Sterling et al. 2004).** All included studies were randomized controlled trials. Therefore, the quality of evidence was graded as high by default and then downgraded based on prespecified criteria **(see table 4).**
- As specified in the **SoF table 4,** there was no difference regarding death/ liver transplantation between patients treated with immunosuppressive agents in comparison to placebo or treatment with UDCA.
- **The risk of bias analysis of the included studies revealed high risk of bias (Cochrane ROB 2, provided by the authors of the META). Therefore, we downgrade for risk of bias.**
- No downgrades were performed for inconsistency, indirectness, imprecision, or other considerations.

  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the 'Death / liver transplantation' of Liu et al. 2022 (Meta-analysis) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖)

Table 4: Narrative Summary of Findings PICO 4.4 Death / Liver transplantation (Critical outcome)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Larusso et al. 1988	Serious[1]	Patients with PSC in the USA	Penicillamine 250 mg, t.i.d. for 1 year	Placebo	Death / Liver transplantation	Not serious	Intervention number of patients: 39 Control number of patients: 31	Liver transplantation in intervention group: 7 Liver transplantation in control group: 5 Penicillamine did not produce an overall improvement in survival as compared with placebo. The median survival times were >4 yr for both the drug and placebo groups.
Knox et al. 1994	Serious[1]	Patients with PSC in the USA	Methotrexate (MTX) 15 mg/wk for 2 years	Placebo	Death / Liver transplantation)	Not serious	Intervention number of patients: 12 Control number of patients: 12	Death/ Liver transplantation in intervention group: 3 Death / Liver transplantation in control group: 2
Olsson et al. 1995	Serious[1]	Patients with PSC in Sweden	Colchicine 1 mg/day for 3 years	Placebo	Death / Liver transplantation	Not serious	Intervention number of patients: 44 Control number of patients: 40	Liver transplantation in intervention group: 2 Liver transplantation in control group: 3 Death in intervention group: 1 Death in control group: 2 When analyzed on an intention-to-treat basis, no

								difference in survival rates between the two groups was evident
Sterling et al. 2004	Serious[1]	Patients with PSC in the USA	MMF + UDCA 1 g b.i.d. + 13–15 mg/kg/day for 2 years	UDCA 13–15 mg/kg/day	Death / Liver transplantation	Not serious	Intervention number of patients: 12 Control number of patients: 13	Liver transplantation in intervention group: 2 Liver transplantation in control group: 1
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Death / Liver transplantation	Serious[1]	Not serious				Not Serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊖	MODERATE*						

***Since the majority of the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1]The risk of bias analysis of the included studies revealed high risk of bias (Cochrane ROB 2, provided by the authors of the META). Therefore, we downgrade for risk of bias.

Endpoint Adverse events (Meta-Analysis)

- For the endpoint **'Adverse events'** there were **five trials with 213 patients** included in the **meta-analysis of Liu et al. 2022** analyzing immunosuppressive treatment vs. placebo or no treatment with immunosuppressive agents.

  The following primary studies were used in the meta-analysis:
  - Hommes, D. W., Erkelens, W., Ponsioen, C., Stokkers, P., Rauws, E., van der Spek, M., et al. (2008). A double-blind, placebo-controlled, randomized study of infliximab in primary sclerosing cholangitis. Journal of Clinical Gastroenterology 42, 522–526.
  - Larusso, N. F., Wiesner, R. H., Ludwig, J., Maccarty, R. L., Beaver, S. J., & Zinsmeister, A. R. (1988). Prospective trial of penicillamine in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 95, 1036–1042.
  - Knox, T. A., & Kaplan, M. M. (1994). A double-blind controlled trial of oral-pulse methotrexate therapy in the treatment of primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 106, 494–499.
  - Olsson, R., Broome, U., Danielsson, A., Hagerstrand, I., Jarnerot, G., Loof, L., et al. (1995). Colchicine treatment of primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 108, 1199–1203.
  - Sterling, R. K., Salvatori, J. J., Luketic, V. A., Sanyal, A. J., Fulcher, A. S., Stravitz, R. T., et al. (2004). A prospective, randomized-controlled pilot study of ursodeoxycholic acid X. Liu, H. Wang, X. Liu et al. Pharmacology & Therapeutics 237 (2022) 108163 12 combined with mycophenolate mofetil in the treatment of primary sclerosing cholangitis. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 20, 943–949.

- One trial with 10 patients analyzed Infliximab vs. Placebo **(Hommes et al. 2008),** one trial with 70 patients analyzed Penicillamine vs. placebo **(Larusso et al. 1988),** one trial with 24 patients analyzed MTX vs. placebo **(Knox et al. 1994),** one trial with 84 patients analyzed Colchicine vs. **placebo (Olsson et al. 1995**) and one trial with 25 patients analyzed MMF + UDCA vs. UDCA alone **(Sterling et al. 2004**). All included studies were randomized controlled trials. Therefore, the quality of evidence was graded as high by default and then downgraded based on prespecified criteria **(see table 5).**
- As specified in the **SoF table 5**, there was no adverse events in patient treated with Infliximab, MTX, MMF + UDCA or UDCA. Major side effects led to the permanent discontinuation of penicillamine therapy in 8 of 39 patients (21%) taking penicillamine. In addition, there were 20 minor reactions among the penicillamine group and 9 among the placebo group that may have been drug related. Furthermore, one case of diarrhea was the only recorded side effect that could be attributed to colchicine.
- **The risk of bias analysis of the included studies revealed high risk of bias (Cochrane ROB 2, provided by the authors of the META). Therefore, we downgrade for risk of bias.**
- No downgrades were performed for inconsistency, indirectness, imprecision, or other considerations.

  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the 'Adverse events' of Liu et al. 2022 (Meta-analysis) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖)

Endpoint Adverse events (Individual study)

- For the endpoint **'Adverse events'** beside the meta-analyses there was **one additional trial with 235 patients** included. **Muir et al. 2019** analyzed the effect of simtuzumab vs. placebo. The included study is a randomized controlled trial, therefore, the quality of evidence was graded as high by default and then downgraded based on prespecified criteria **(see table 6).**
- As specified in the **SoF table 6,** the number and types of adverse events were similar between treatment groups.
- No downgrades were performed for risk of bias inconsistency, indirectness, imprecision, or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the 'Adverse events' of Muir et al. 2019 (individual study) was rated as HIGH (⊕⊕⊕⊕)

As the meta-analysis included different interventions and thus represents the multifaceted intervention "immunosuppressive agents" more diversely, we focus on the findings of the review. Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'adverse events' (META + individual study) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 5: Narrative Summary of Findings PICO 4.4 Adverse events (Critical outcome) – Systematic review

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Hommes et al. 2008	Serious [1]	Patients with PSC in the Netherlands	Infliximab 5 mg/kg for 24 weeks	Placebo	Adverse events	Not serious	Intervention number of patients: 6 Control number of patients: 4	Adverse events in intervention group: 0 Adverse events in control group: 0
Larusso et al. 1988	Serious[1]	Patients with PSC in the USA	Penicillamine 250 mg, t.i.d. for 1 year	Placebo	Adverse events	Not serious	Intervention number of patients: 39 Control number of patients: 31	Major side effects led to the permanent discontinuation of penicillamine therapy in 8 of 39 patients (21%) taking penicillamine. In addition, there were 20 minor reactions among the penicillamine group and 9 among the placebo group that may have been drug related. No patients died as a result of known side effects of penicillamine. Presumed major side effects of penicillamine always resolved after the drug had been discontinued.
Knox et al. 1994	Serious[1]	Patients with PSC in the USA	MTX 15 mg/wk for 2 years	Placebo	Adverse events	Not serious	Intervention number of patients: 12 Control number of patients: 12	Adverse events in intervention group: 0 Adverse events in control group: 0
Olsson et al. 1995	Serious[1]	Patients with PSC in Sweden	Colchicine 1 mg/day for 3 years	Placebo	Adverse events	Not serious	Intervention number of patients: 44	Adverse events in intervention group: 1

							Control number of patients: 40	Adverse events in control group: 0 One case of diarrhea was the only recorded side effect that could be attributed to colchicine
Sterling et al. 2004	Serious[1]	Patients with PSC in the USA	MMF + UDCA 1 g b.i.d. + 13–15 mg/kg/day for 2 years	UDCA 13–15 mg/kg/day	Adverse events	Not serious	Intervention number of patients: 12 Control number of patients: 13	Adverse events in intervention group: 0 Adverse events in control group: 0
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Serious[1]	Not serious				Not Serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊖	MODERATE*						

***Since the majority of the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
[1] The risk of bias analysis of the included studies revealed high risk of bias (Cochrane ROB 2, provided by the authors of the META). Therefore, we downgrade for risk of bias.

Table 6: Narrative Summary of Findings PICO 4.4 Adverse events (Critical outcome) – Individual study

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Muir et al. 2019	Not serious	Patients with PSC in North America and Europe (32 in the United States; 7 in Canada; 6 in the United Kingdom; 3 each in Germany and Spain; 2 each in Belgium, Denmark, France, and Italy; and 1 each in the Netherlands and Sweden	75 mg simtuzumab, 125 mg simtuzumab	Placebo	Adverse events	Not serious	Intervention number of patients: 75 mg: 79 125mg: 77 Control number of patients: 78	Any Adverse events in intervention group: 125 mg: 74 (96%) 75 mg: 75 (95%) Any Adverse events in control group: 78 (100%) Grade 3 events in intervention group: 125 mg: 27 (35%) 75 mg: 25 (32%) Grade 3 Adverse events in control group: 31 (40%) Serious adverse events in intervention group: 125 mg: 23 (30%) 75 mg: 16 (20%) Serious Adverse events in control group: 21 (27%)
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Not serious	Not serious				Not Serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH*						

***Since the majority of the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

Endpoint Fibrosis stage (Individual study)

- For the endpoint **'Fibrosis stage'** there was **one trial with 235 patients** included. **Muir et al. 2019** analyzed the effect of simtuzumab vs. placebo. The included study is a **randomized controlled trial**, therefore, the quality of evidence was graded as high by default and then downgraded based on prespecified criteria **(see table 7).**

- As specified in the **SoF table 7, Simtuzumab** treatment for 96 weeks did not result in statistically significant improvements in Ishak fibrosis stage. Improvement in fibrosis by ≥1 stage was seen in 22% of patients receiving placebo, 32% of patients receiving 75 mg simtuzumab (P = 0.12 versus placebo), and 31% of patients receiving 125 mg simtuzumab (P = 0.13 versus placebo).
- No downgrades were performed for risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the 'Fibrosis stage' of Muir et al. 2019 (individual study) was rated as HIGH (⊕⊕⊕⊕)

Table 7: Narrative Summary of Findings PICO 4.4 Fibrosis stage (Critical outcome) – Fibrosis stage

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Muir et al. 2019	Not serious	Patients with PSC in North America and Europe (32 in the United States; 7 in Canada; 6 in the United Kingdom; 3 each in Germany and Spain; 2 each in Belgium, Denmark, France, and Italy; and 1 each in the Netherlands and Sweden	75 mg simtuzumab, 125 mg simtuzumab	Placebo	Fibrosis stage	Not serious	Intervention number of patients: 75 mg: 79 125mg: 77 Control number of patients: 78	Simtuzumab treatment for 96 weeks did not result in statistically significant improvements in Ishak fibrosis stage. Improvement in fibrosis by ≥1 stage was seen in 22% of patients receiving placebo, 32% of patients receiving 75 mg simtuzumab (P = 0.12 versus placebo), and 31% of patients receiving 125 mg simtuzumab (P = 0.13 versus placebo).
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Fibrosis stage	Not serious	Not serious				Not Serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH*						

***Since the majority of the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as high for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

PICO 4.5 PSC with PSC-associated colitis Colonoscopy

Population: PSC patient with PSC-associated colitis
Intervention: Colonoscopy for the screening of colorectal cancer
Comparison: No screening
Outcome: Colorectal cancer-associated mortality

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
There are **3** studies available for PICO question **4.5.** These are cohort studies by **Boonstra et al 2013**, **Singh et al 2019** and **Trivedi 2020**. The study details are shown in the corresponding evidence table.
All of the included studies were nominated by guideline expert working members.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Colorectal-cancer associated mortality

- **Trivedi et al 2020** (cohort study) performed a post-cancer survivorship analysis in PSC patients and compared surveillance with no surveillance.
- **Boonstra et al 2013** compared surveilled PSC patients with CRC and with non-surveilled patients with PSC patients with CRC and found more deaths in the non-surveilled cohort.
- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in **table 1** in a narrative approach.
- In conclusion, the study of **Trivedi et al 2020** (cohort study) reported lower rates of CRC-related death in the group undergoing annual colonoscopy vs the non-surveyed group (18% vs 21%), although numbers were underpowered to detect statistical significance.
- This finding is supported by the finding of **Boonstra et al 2013** in which the authors report PSC-CRC patients that 50% (9 of 18) of the non-surveilled patients and 16% (3 of 19) who received regular surveillance colonoscopies died of CRC (P = 0.038).
- Since all of the included studies were cohort studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
- Level of evidence was not downgraded due to indirectness although both included studies describe PSC in connection with IBD, which is also not specified in the PICO.
  Level of evidence was downgraded by one level due to serious risk of bias in the study by **Trivedi et al 2020.**
- No downgrades were performed due to inconsistency, imprecision, or other considerations.

  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint Colorectal cancer associated mortality was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 4.5– Surveillance vs non-surveillance – colorectal cancer associated mortality

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Boonstra et al 2013	Not Serious	PSC patients	Surveillance colonoscopy	No surveillance	CRC - related death	Serious	Not serious	50% (9 of 18) nonsurveilled vs. 16% (3 of 19) regular surveillance colonoscopies died of CRC (P = 0.038).
Trivedi et al 2020	Serious[1]	PSC patients	Surveillance scans	No surveillance	CRC related deaths	Serious	Not serious	Annual colonoscopy vs the nonsurveyed group (18% vs 21%), although numbers were underpowered to detect statistical significance.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
CRC Mort-ality	Serious	Not serious				Serious[2]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Boonstra, Kirsten. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. Hepatology (Baltimore, Md.). 58. . 2013**
- **Trivedi, Palak J. Effects of Primary Sclerosing Cholangitis on Risks of Cancer and Death in People with Inflammatory Bowel Disease, Based on Sex, Race, and Age. Gastroenterology. 159. . 2020**

Footnotes:

***Since the included studies were cohort studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 Level of evidence was downgraded by one level due to indirectness, because **Trivedi et al 2020** investigated hepatobiliary cancer, not colorectal cancer as described in the PICO. In addition, the both studies describe PSC in connection with IBD, which is also not specified in the PICO.
2 Level of evidence was downgraded by one level due to high risk of bias in the study by **Trivedi et al 2020**, due to zero stars in the comparability domain in the Newcastle Ottawa scale.

Endpoint: Incidence of dysplasia

- **Singh et al 2019** (cohort study) performed regular screening for in IBD patients and recorded incident dysplasias.
- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in **table 2** in a narrative approach.
- In conclusion, the study of **Singh et al 2019** (cohort study) reported no cases of colorectal carcinoma. The authors suggest that adherence to updated, stratified, surveillance recommendations may result in low advanced neoplasia rates.
- Since all of the included studies were cohort studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
- Level of evidence was downgraded by one level due to indirectness, because **Singh et al 2019** investigated PSC in connection with IBD, which is not specified in the PICO and because the outcome of incidence is not mentioned in the PICO and therefore only considered important
- No downgrades were performed due to inconsistency, imprecision, or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint Incidence of colorectal cancer was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 4.5– Surveillance vs non-surveillance – Incidence of colorectal cancer

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Singh et al 2019	Not Serious	PSC patients	Surveillance colonoscopy	No surveillance	Incidence of CRC	Serious	Not serious	Type of dysplasia CD [n/100,000 patient-years] CRC CD L2–L3: 25.1, UC: 19.5, PSC: 0 CRC prior to 8 years CD L2–L3: 0, UC: 0, PSC: 0
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Incidence of CRC	Not Serious	Not serious				Serious[1]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Singh, Kelita. High Adherence to Surveillance Guidelines in Inflammatory Bowel Disease Patients Results in Low Colorectal Cancer and Dysplasia Rates, While Rates of Dysplasia are Low Before the Suggested Onset of Surveillance. Journal of Crohn's & colitis. 13. . 2019**Footnotes:

Footnotes:

***Since the included study is a cohort study, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria**

1 Level of evidence was downgraded by one level due to indirectness, because **Singh et al 2019** investigated PSC in connection with IBD, which is not specified in the PICO and because the outcome of incidence is not mentioned in the PICO and therefore only considered important.

PICO: 5.1 Pregnancy -Azathioprine

Population: Pregnant women OR pregnant AIH patient
Intervention: Azathioprine
Comparison: No azathioprine
Outcome: Rate of prematurity OR gestational diabetes OR birth weight OR miscarriage OR teratogenicity

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
Continuous intake of medication for chronic diseases during pregnancy requires careful consideration of the benefits and harms for both mother and fetus. Since it is ethically questionable to carry out respective studies there is no direct evidence for this PICO question. Consequently, only indirect evidence was used as a basis for the judgement of certainty of evidence, whereas the quality of the evidence was not downgraded due to indirectness.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

This analysis focused on pregnant women and pregnancy outcomes in relation to autoimmune hepatitis (AIH) and/or azathioprine (AZA) treatment (Studies focusing on cirrhotic patients are not included in this analysis – see also PICO 5.2 for cirrhotic patients and pregnancy). The literature and screening revealed six studies addressing this aim. These are the META analysis of El Jamaly et al 2021 and Si et al 2022, as well as the observational studies (cohort studies) of Alami et al 2018, Goldstein 2007, Matarazzo et al 2022, and Sharma et al 2021. Sharma et al 2021 performed a sub analysis regarding AIH patients with and without cirrhosis. The result of this analysis is specified in table 7.
Regarding the outcome of interest (prematurity, miscarriage, and teratogenicity/congenital defects) the main effect measured in El Jamaly et al 2021 and Si et al 2022 is predominantly based on the same large observational studies of Stokkeland et al 2016 and Wang et al 2020. Perhaps it would have made more sense to exclude one of the META-analyses in order not to overestimate the observed effect, but we decided against exclusion because both studies performed slightly different sub analysis which might be beneficial for the PICO-question. However, this must be considered when interpreting the results.

The study details of the included studies are shown in the corresponding evidence table.
Due to the lack of direct evidence for the PICO-question - as addressed above – all the included studies used different approaches to investigate the effects of interest. Therefore, the population of interest differs in almost all studies. The details are shown in the tables beyond and briefly summarized here.

- El Jamaly et al. 2021 compared pregnant women with AIH to pregnant women without AIH (see introduction). And in a sub analysis pregnant woman with AIH receiving immunosuppression during pregnancy were compared to pregnant women with AIH that did not receive any immunosuppression.
- As specified above Si et al. 2022 performed the same comparison - pregnant women with AIH vs. pregnant women without AIH. And in sub analysis pregnant woman with AIH receiving corticosteroid monotherapy (prednisolone) during pregnancy were compared to pregnant women with AIH that receive corticosteroids with azathioprine.
- Alami et al 2017 compared women who took AZA early in pregnancy to women who took AZA late in pregnancy. The underlying disease was not specified (AIH or others).
- Likewise, Goldstein et al 2007 included pregnant women with various diseases and compared the effect of AZA medication vs other drugs on pregnancy outcomes.

- Matarazzo et al 2022 investigated the effect of long-term intake of AZA in AIH patients (since childhood) on pregnancy. No control group was included in this analysis.
- Sharma et al 2021 included pregnant women with AIH in their analysis (taking AZA and/or other drugs) and compared them to pregnant women without AIH and without medication.

Because all the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default and the critical appraisal according to the GRADE working group for the studies is specified in table 1-6 in a narrative approach.

Endpoint (Prematurity):

- ***The endpoint prematurity/preterm delivery/preterm birth was analyzed by El Jamaly et al 2021, Si et al 2022, Alami et al 2012, Goldstein et al 2007, Matarazzo et al 2022, and Sharma et al 2021.***
- As specified in the table 1, El Jamaly et al 2021/Si et al 2022 and Sharma et al 2021 found significantly higher rates of prematurity for pregnant women with AIH compared to pregnant women without AIH (OR 2.2/RR 3.16 and aOR 4.25). Medication received varies in between the studies and participants, including in the majority AZA and/or pred. In total 5 studies, no downgrades, ⊕⊕⊖⊖.
- The sub analysis performed by El Jamaly et al 2019 compared AIH women receiving immunosuppression to women receiving no immunosuppressive treatment, also found increased OR of 1.86 (0.92-3.77). However, the analysis is based on two studies with few patients (n=32/n=13) and therefore should be considered with care. We downgraded due to imprecision, ⊕⊖⊖⊖.
- Si et al 2022 compared corticosteroid monotherapy (prednisolone) to corticosteroids and AZA treatment and found no significant effects (RR 0.63). Three studies, downgraded du to imprecision, ⊕⊖⊖⊖.
- In contrast, Goldstein et al 2007 found increase rates of prematurity (OR 4.09) in women who took AZA compared to women in the control group (other drugs), whereas here must be taken in into account, that AIH and other diseases were included in this analysis and the rate of smoking was significantly higher in the study group than in the control group. One study, we downgraded due to imprecision and risk of bias, ⊕⊖⊖⊖.
- Intake of AZA early or late during pregnancy seems not to influence the rate of prematurity significantly (27.3% vs. 22.5%, p =0.848, Alami et al 2017). One study, we downgraded due to imprecision and risk of bias, ⊕⊖⊖⊖.

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 5.1 (Premature birth) Critical outcome

Author	Risk of bias	Inconsistency			META/Individual study	Remarks	Imprecision	Effect
		P - Cases	**P -Control**	**Outcome**	**Heterogeneity** (if applicable)			
El Jamaly et al. 2021	Not Serious	Pregnant women with AIH	Pregnant women without AIH	Premature birth	META (three studies) I^2= 32.86, p=.22	AZA as well as other drugs	Pregnancies in AIH n=115 Total AIH pregnancies n=1176; Controls n = 875,482	OR 2.20 (1.66-2.91), p<0.001. ⊕⊕⊖⊖
Si et al 2022	Not Serious	Pregnant women with AIH	Pregnant women without AIH	Preterm delivery	META (three studies) I^2 = 0%,	AZA as well as other drugs	Pregnancies in AIH n=120/1176 Controls n = 875,482/19,142,639	RR = 3.16, 95% CI = [2.36, 4.25], p< 0.00001 ⊕⊕⊖⊖
Sharma et al 2021	Not Serious	Pregnant women with AIH and AZA (and/or other drugs)	Matching pregnant women wo AIH (and wo drugs)	Preterm birth	Individual study	AZA as well as other drugs	AIH: 51/306 (16.7) Control: 70/1524 (4.6)	[4] aORa 4.25 (2.85–6.32) aORb 5.10 (3.29–7.92) ⊕⊕⊖⊖
El Jamaly et al. 2021	Not Serious	Pregnant women with AIH receiving immunosuppression during pregnancy	Pregnant women with AIH that did not receive any immunosuppression	Preterm birth	META (two studies) I^2= 0.00, p=.59	Subgroup	[1]cases n= 32; controls n = 13	OR 1.86 (0.92-3.77)[1], p=0.08. ⊕⊖⊖⊖
Si et al 2022	Not Serious	AIH patients who received corticoster. Monother. (Prednisolone)	AIH patients who received corticosteroids with azathioprine	Preterm delivery	META (three studies) χ2 = 1.52, p = 0.47, I 2 = 0%	Subgroup	[2]Cases n=6/58 Controls n= 8/52	RR = 0.63, 95% CI = [0.24, 1.65], p = 0.35 ⊕⊖⊖⊖
Matarazzo et al 2022	Not Serious	Pregnant women with long-term AZA	-	Preterm birth	Individual study	AIH and ASC	[2]AZA: 4/13 (30.7%)	⊕⊖⊖⊖

Alami et al 2017	[3]Serious (0 stars comparability)	Pregnant women with AZA early in pregnancy	Pregnant women with AZA late in pregnancy	Prematurity <37 weeks	Individual study	AIH present unclear	[1]G2-AZAearly: 9/33 G3-AZAlate: 23/102	G2: 27.3% vs G3: 22.5%, p=0.579 ⨁⊖⊖⊖
Goldstein et al 2007	[3]Serious (0 stars comparability)	Pregnant women with AZA	Pregnant women with another drug	Prematurity <37 weeks	Individual study	AIH and other diseases	AZA: 33/154 (21.4%) other drugs: 10/191 (5.2%)	OR 4.09 (2.0-8.06)[1], p<0.001 ⨁⊖⊖⊖

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] Wide confidence interval and few patients, we downgraded one level due to serious imprecision.

[2] No comparison group. Very few patients, therefore, we downgraded one level.

[3] Serious risk of bias due to missing adjustment of possible confounders, therefore we downgraded one level.

[4] Adjusted OR for a: maternal age, calendar year of delivery, parity, and county and b: a + level of education, early pregnancy body mass index, Nordic country of birth, smoking in early pregnancy, diabetes, and other autoimmune disease.

Endpoint (Gestational diabetes):

- ***The endpoint gestational DM was analyzed by El Jamaly et al 2021, and Sharma et al 2021.***
- As specified in the table 2, both studies found higher rates of gestational DM for pregnant women with AIH compared to pregnant women without AIH (OR 2.84 and aOR 1.67). Medication received varies in between the studies and participants, including in the majority AZA and/or prednisolone (PRED). In total 3 studies, no downgrades, ⊕⊕⊖⊖.

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 5.1 (Gestational DM) Critical outcome

Author	Risk of bias	Inconsistency			META/Individual study	Remarks	Imprecision	Effect
		P - Cases	**P -Control**	**Outcome**	**Heterogeneity** (if applicable)			
El Jamaly et al. 2021	Not Serious	Pregnant women with AIH	Pregnant women without AIH	Gestational DM	META (two studies) I^2= 50.85, p=.15	AZA as well as other drugs	Pregnancies in AIH n=168, Total AIH pregnancies n=1106; Controls n= 1,295,990	OR 2.84 (1.78-4.54), p<=0.001. ⊕⊕⊖⊖
Sharma et al 2021	Not Serious	Pregnant women with AIH and AZA (and/or other drugs)	Matching pregnant women wo AIH (and wo drugs)	Gestational DM	Individual study	AZA as well as other drugs	AIH: 7/309 (2.3) Control: 19/1532 (1.2)	[4]aORa 1.67 (0.68–4.11) aORb 3.12 (0.75–12.95) ⊕⊕⊖⊖

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] **Wide confidence interval and few patients, we downgraded one level due to serious imprecision.**

[2] **No comparison group. Very few patients, therefore, we downgraded one level.**

[3] **Serious risk of bias due to missing adjustment of possible confounders, therefore we downgraded one level.**

[4] **Adjusted OR for a:** maternal age, calendar year of delivery, parity, and county and b: a + level of education, early pregnancy body mass index, Nordic country of birth, smoking in early pregnancy, diabetes, and other autoimmune disease.

Endpoint (Birth weight):

- ***The endpoint low birth weight/median birth weight was analyzed by El Jamaly et al 2021, Alami et al 2012, Goldstein et al 2007, Matarazzo et al 2022, and Sharma et al 2021.***
- As specified in the table 3, El Jamaly et al 2021 and Sharma et al 2021 found significantly higher rates of low birth weight for pregnant women with AIH compared to pregnant women without AIH (OR 3.04 and aOR 3.84). Medication received varies in between the studies and participants, including predominantly AZA and/or PRED In total 2 studies, no downgrades, ⊕⊕⊖⊖.
- Goldstein et al 2007 found significant lower average birth weight of newborns from mothers receiving AZA treating their underlying disease (AIH and others) (MD 257g, $p<0.001$), whereas here must be taken in into account, that AIH and other diseases were included in this analysis and the rate of smoking was significantly higher in the study group than in the control group. One study, we downgraded due to imprecision and risk of bias, ⊕⊖⊖⊖.
- No significant effects were observed by Alami et al 2017 and Matarazzo et al 2022.

Table 3: Narrative Summary of Findings PICO 5.1 (Birth weight) Critical outcome

Author	Risk of bias	Inconsistency			META/Individual study	Remarks	Imprecision	Effect
		P - Cases	**P -Control**	**Outcome**	**Heterogeneity** (if applicable)			
El Jamaly et al. 2021	Not Serious	Pregnant women with AIH	Pregnant women without AIH	Birth weight – **LBW**	META (one study) I^2 =0.00, p =1.00,	AZA as well as other drugs	Pregnancies in AIH n=17 Total AIH pregnancies n=171; Controls n= 18,844	OR 3.04 (1.85-5.01), p<0.001. ⊕⊕⊖⊖
Sharma et al 2021	Not Serious	Pregnant women with AIH and AZA (and/or other drugs)	Matching pregnant women wo AIH (and wo drugs)	Low birth weight (<2500g)	Individual study	AZA as well as other drugs	AIH: 27/306 (8.9) Control: 42/1524 (2.8)	[4] aORa 3.84 (2.25–6.55) aORb 5.31 (2.82–9.99) ⊕⊕⊖⊖
Alami et al 2017	[3]Serious (0 stars comparability)	Pregnant women with AZA early in pregnancy	Pregnant women with AZA late in pregnancy	Low birth weight	Individual study	AIH present unclear	[1]G2-AZAearly: 5/42 G3-AZAlate: 19/108	G2: 12% vs G3: 17.6%, p=0.394 ⊕⊖⊖⊖
Goldstein et al 2007	[3]Serious (0 stars comparability)	Pregnant women with AZA	Pregnant women with another drug	Average weight (g) of newborn	Individual study	AIH and other diseases	AZA: 2,995g +/- 816 (630–4,320), other drugs: 3,252g +/- 520 (1,082–4,659)	MD 257g (106.3; 408.1)[1], p=0.001 ⊕⊖⊖⊖
Matarazzo et al 2022	Not Serious	Pregnant women with long-term AZA	-	Median birth weight (g)	Individual study	AIH and ASC	[2]3335 g (900-3560)	⊕⊖⊖⊖

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] **Wide confidence interval and few patients, we downgraded one level due to serious imprecision.**

[2] **No comparison group. Very few patients, therefore, we downgraded one level.**

[3] **Serious risk of bias due to missing adjustment of possible confounders, therefore we downgraded one level.**

[4] **Adjusted OR for a:** maternal age, calendar year of delivery, parity, and county and b: a + level of education, early pregnancy body mass index, Nordic country of birth, smoking in early pregnancy, diabetes, and other autoimmune disease.

Endpoint (Miscarriage):

- ***The endpoint miscarriage/foetal loss was analyzed by El Jamaly et al 2021, Alami et al 2012, Matarazzo et al 2022, and Si et al 2022.***
- Regardless of the differences in the patient (and control) population none of the included studies showed a significant effect of AIH (or medication type) on the rate of miscarriage/foetal loss. In total seven studies, no downgrades, ⊕⊕⊖⊖.

Table 4: Narrative Summary of Findings PICO 5.1 (Miscarriage) Critical outcome

Author	Risk of bias	Inconsistency			META/Individual study	Remarks	Imprecision	Effect
		P - Cases	**P -Control**	**Outcome**	**Heterogeneity** (if applicable)			
El Jamaly et al. 2021	Not Serious	Pregnant women with AIH	Pregnant women without AIH	Miscarriage	META (one study) I^2= 0.00, p=1	AZA as well as other drugs	One study, cases = 28, controls = 213	OR: 1.24 (0.78–1.98), p=0.36 ⊕⊕⊖⊖
Alami et al 2017	[3]Serious (0 stars comparability)	Pregnant women with AZA	Pregnant women with another drug	Miscarriage (<22 GW)	Individual study	AIH present unclear	[1]AZA+ :5/101 AZA -:4/111	Aza: 4.9% vs non-Aza: 3.6%, p=0.739 ⊕⊖⊖⊖
Matarazzo et al 2022	Not Serious	Pregnant women with long-term AZA	-	Miscarriage (<20 GW)	Individual study	AIH and ASC	[2]AZA: 2/15 (13.3%);	one with AZA during pregnancy, one wo AZA during preg. ⊕⊖⊖⊖
Si et al 2022	Not Serious	AIH patients who received corticoster. Monother. (PRED)	AIH patients who received corticosteroids with azathioprine	Foetal loss	META (four studies) $\chi 2$ = 1.42, p = 0.70, I^2 = 0%	Subgroup	Cases n=21/84 Control n= 16/62	RR = 0.98, 95% CI = [0.53, 1.78], p = 0.94 ⊕⊕⊖⊖

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] Wide confidence interval and few patients, we downgraded one level due to serious imprecision.

[2] No comparison group. Very few patients, therefore, we downgraded one level.

[3] Serious risk of bias due to missing adjustment of possible confounders, therefore we downgraded one level.

[4] Adjusted OR for a: maternal age, calendar year of delivery, parity, and county and b: a + level of education, early pregnancy body mass index, Nordic country of birth, smoking in early pregnancy, diabetes, and other autoimmune disease.

Endpoint (Stillbirth):

- ***The endpoint stillbirth was analyzed by El Jamaly et al 2021, Si et al 2022, Goldstein et al 2007, and Sharma et al 2021.***
- As specified in the table 5, El Jamaly et al 2021/Si et al 2022 and Sharma et al 2021 found trends towards higher rates of stillbirth in pregnant women with AIH compared to pregnant women without AIH (OR 2.89/RR 3.37 and aOR 1.88). Medication received varies in between the studies and participants, including predominantly AZA and/or PRED. In total three studies, downgrades due to imprecision (wide confidence intervals), ⊕⊖⊖⊖.
- The sub analysis performed by El Jamaly et al 2019 comparing AIH women receiving immunosuppression to women receiving no immunosuppressive treatment, also found a trend of increased rates of stillbirth OR of 0.61 (0.04-9.87). The same trend was shown by Goldstein et al 2007. However, both analyses revealed wide confidence intervals and showed serious risk of bias due to missing adjustment of confounding factors (smoking, Goldstein et al 2007). Therefore, the results should be considered with care. We downgraded due to imprecision and risk of bias, ⊕⊖⊖⊖.

Table 5: Narrative Summary of Findings PICO 5.1 (Stillbirth) Critical outcome

Author	Risk of bias	Inconsistency			META/Individual study	Remarks	Imprecision	Effect
		P - Cases	**P -Control**	**Outcome**	**Heterogeneity** (if applicable)			
El Jamaly et al. 2021	Not Serious	Pregnant women with AIH	Pregnant women without AIH	Stillbirth	META (two studies) I^2= 0.00, p=0.58	AZA as well as other drugs	[1]cases = 2, controls = 1975	OR: 2.89 (0.82–10.2)[1], p=0.10 ⊕⊖⊖⊖
Si et al 2022	Not Serious	Pregnant women with AIH	Pregnant women without AIH	Stillbirth	META (two studies) n.s.	AZA as well as other drugs	[1]cases = 2/241, controls = 1975/577,303	RR = 3.37, 95% CI = [0.95, 11.93], p = 0.06 ⊕⊖⊖⊖
Sharma et al 2021	Not Serious	Pregnant women with AIH and AZA (and/or other drugs)	Matching pregnant women wo AIH (and wo drugs)	Stillbirth	Individual study	AZA as well as other drugs	AIH: 3/309 (1.0) Control: 8/1532 (0.5)	[4] aORa 1.88 (0.50–7.07) aORb 0.59 (0.02–18.88) ⊕⊕⊖⊖
El Jamaly et al. 2021	Not Serious	Pregnant women with AIH receiving immunosuppression during pregnancy	Pregnant women with AIH that did not receive any immunosuppression	Stillbirth	META (one study) I^2= 0.00, p=0.59	Subgroup	[1]cases = 1, controls = 1	OR: 0.61 (0.04–9.87)[1], p=0.73 ⊕⊖⊖⊖
Goldstein et al 2007	[3]Serious (0 stars comparability)	Pregnant women with AZA	Pregnant women with another drug	Stillbirth	Individual study	AIH and other diseases	AZA: 3/177 (1.7%) other drugs: 1/230 (0.4%)	OR 3.95 (0.40;38.3)[1], p=0.20 ⊕⊖⊖⊖

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] Wide confidence interval and few patients, we downgraded one level due to serious imprecision.

[2] No comparison group. Very few patients, therefore, we downgraded one level.

[3] Serious risk of bias due to missing adjustment of possible confounders, therefore we downgraded one level.

[4] Adjusted OR for a: maternal age, calendar year of delivery, parity, and county and b: a + level of education, early pregnancy body mass index, Nordic country of birth, smoking in early pregnancy, diabetes, and other autoimmune disease.

Endpoint (Congenital malformations):

- ***The endpoint congenital malformation/congenital defects was analyzed by El Jamaly et al 2021, Si et al 2022, Alami et al 2012, Goldstein et al 2007, Matarazzo et al 2022, and Sharma et al 2021.***
- Regardless of the differences in the patient (and control) population none (except one) of the included studies showed a significant effect of AIH (or medication type) on the rate of congenital malformations. In total six studies, no downgrades, ⊕⊕⊖⊖.
  Just the study of Alami et al 2017 found a trend towards increased rates of major birth defects in women taking AZA compared to women taking other drugs during pregnancy. The results should be interpreted with care because of wide confidence intervals and serious risk of bias (missing adjustment for confounding factors) and are therefore of minor relevance.

Table 6: Narrative Summary of Findings PICO 5.1 (Congenital malformation) Critical outcome

Author	Risk of bias	Inconsistency			META/Individual study	Remarks	Imprecision	Effect
		P - Cases	**P -Control**	**Outcome**	**Heterogeneity** (if applicable)			
El Jamaly et al. 2021	Not Serious	Pregnant women with AIH	Pregnant women without AIH	Congenital defects	META (two studies) I^2= 0.00, p=0.79	AZA as well as other drugs	cases = 11, controls = 20,294	OR: 1.07 (0.58–2.00), p=0.83 ⊕⊕⊖⊖
Si et al 2022	Not Serious	Pregnant women with AIH	Pregnant women without AIH	Congenital malformations	META (two studies) n.s.	AZA as well as other drugs	cases = 11/241, controls = 20,294/577,303	RR = 1.07, 95% CI = [0.59, 1.94], p = 0.81 ⊕⊕⊖⊖
Sharma et al 2021	Not Serious	Pregnant women with AIH and AZA (and/or other drugs)	Matching pregnant women wo AIH (and wo drugs)	Congenital malformations	Individual study	AZA as well as other drugs	AIH: 21/306 (6.9) Control: 85/1524 (5.6)	[4] aORa 1.26 (0.77–2.06) aORb 1.14 (0.68–1.91) ⊕⊕⊖⊖
El Jamaly et al. 2021	Not Serious	Pregnant women with AIH receiving immunosuppression during pregnancy	Pregnant women with AIH that did not receive any immune-suppression	Congenital births	META (two studies) I^2= 0.00, p=0.48	Subgroup	[1]cases = 6, controls = 5	OR: 0.88 (0.26–3.00)[1], p=0.84 ⊕⊕⊖⊖
Alami et al 2017	[3]Serious (0 stars comparability)	Pregnant women with AZA	Pregnant women with another drug	Rate of major birth defects	Individual study	AIH present unclear	[1]AZA+ :5/96 (5.2%) AZA -:2/110 (1.8%)	OR 2.96 (0.56-15.64), p=0.255 ⊕⊖⊖⊖
Goldstein et al 2007	[3]Serious (0 stars comparability)	Pregnant women with AZA	Pregnant women with another drug	Major malformations	Individual study	AIH and other diseases	AZA: 6/172 (3.5%) other drugs: 6/200 (3.0%)	OR 1.7 (0.37;3.69)[1], p=0.775 ⊕⊖⊖⊖
Matarazzo et al 2022	Not Serious	Pregnant women with long-term AZA	-	Congenital malformations	Individual study	AIH and ASC	[2] 0/13	⊕⊖⊖⊖

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
[1] **Wide confidence interval and few patients, we downgraded one level due to serious imprecision.**
[2] **No comparison group. Very few patients, therefore, we downgraded one level.**
[3] **Serious risk of bias due to missing adjustment of possible confounders, therefore we downgraded one level.**
[4] **Adjusted OR for a:** maternal age, calendar year of delivery, parity, and county and b: a + level of education, early pregnancy body mass index, Nordic country of birth, smoking in early pregnancy, diabetes, and other autoimmune disease.

SUB ANALYSIS

Pregnant women with AIH and Cirrhosis vs Reference women:

- ***The here presented results are a subgroup analysis of the analysis of Sharma et al 2021 presented in the tables above for the respective outcomes. The study authors compared the OR of pregnant patients with cirrhosis (vs the matched reference group) as well as pregnant patients without cirrhosis (vs the matched reference group).***
- After adjustment to 'maternal age, calendar year of delivery, parity, and county' they found comparable and significant increased ORs for the outcomes '**Preterm birth' (3.31 vs. 4.40) and 'Low birth weight' (3.84 vs. 3.84)**. For both outcomes the patient numbers in AIH patients with cirrhosis are very low, therefore we downgraded due to imprecision in the population/comparison "with Cirrhosis".
- Regarding the outcome **'Congenital malformations' (0.71 vs. 1.35)** no clear trend was recognized. Both comparisons included positive and negative values.
- No '**Neonatal death'** was observed in the "with Cirrhosis" group. This might be due to the low number of patients. In the corresponding (and larger) group of patients "without Cirrhosis" three events were observed and therefore an increased rate of **Neonatal death (3.75)** estimated. We downgraded both comparisons due to imprecision (low patient number, and wide confidence interval resp.).
- For **'Stillbirth'** the calculated OR is high **(5.00) in the "with Cirrhosis**" group. However, the confidence interval is very large (0.31-79.94), probably due to the low patient numbers and the results should be interpreted with care. We downgraded due to serious imprecision.
- No significant effects could be observed in the "**without Cirrhosis" group for Stillbirth**, as well as all comparisons for the outcomes '**Gestational DM' and 'Cesarean Section'.**

Table 7: Narrative Summary of Findings PICO 5.1 (With and Without Cirrhosis)

Sharma et al 2021	Risk of bias	Population			Remarks	Imprecision	Effect
Outcome		**P1**	**P2**	**Reference Group**			
Preterm birth	Not Serious	Pregnant women with AIH and Cirrhosis and AZA	Pregnant women with AIH and without Cirrhosis	Matched pregnant women without AIH, without Cirrhosis and without AZA (or other drugs)	AZA as well as other drugs in study group	With Cirrhosis (P1) [1]cases = 6/35 (17.1%), controls = 11/179 (6.1%) Without Cirrhosis (P2) cases = 45/271 (16.6%), controls = 59/1345 (4.4%)	With Cirrhosis (P1) [4]aORa: 3.31 (1.08–10.19)[1] ⊕⊖⊖⊖ Without Cirrhosis (P2) [4]aORa: 4.40 (2.88–6.74) ⊕⊕⊖⊖
Low birth weight (<2500g)	Not Serious	Pregnant women with AIH and Cirrhosis and AZA	Pregnant women with AIH and without Cirrhosis	Matched pregnant women without AIH, without Cirrhosis and without AZA (or other drugs)	AZA as well as other drugs in study group	With Cirrhosis (P1) [1]cases = 5/35 (14.7%), controls = 7/179 (3.9%) Without Cirrhosis (P2) cases = 22/271 (8.1%), controls = 35/1345 (2.6%)	With Cirrhosis (P1) [4]aORa: 3.84 (1.16–12.70)[1] ⊕⊖⊖⊖ Without Cirrhosis (P2) [4]aORa: 3.84 (2.11–6.98) ⊕⊕⊖⊖
Congenital malformations	Not Serious	Pregnant women with AIH and Cirrhosis and AZA	Pregnant women with AIH and without Cirrhosis	Matched pregnant women without AIH, without Cirrhosis and without AZA (or other drugs)	AZA as well as other drugs in study group	With Cirrhosis (P1) [1]cases = 2/35 (5.7%), controls = 14/179 (7.8%) Without Cirrhosis (P2) cases = 19/271 (7.0%), controls = 71/1345 (5.3%)	With Cirrhosis (P1) [4]aORa: 0.71 (0.15–3.48)[1] ⊕⊖⊖⊖ Without Cirrhosis (P2) [4]aORa: 1.35 (0.80–2.27) ⊕⊕⊖⊖
Neonatal death	Not Serious	Pregnant women with AIH and Cirrhosis and AZA	Pregnant women with AIH and without Cirrhosis	Matched pregnant women without AIH, without Cirrhosis and without AZA (or other drugs)	AZA as well as other drugs in study group	With Cirrhosis (P1) [1]cases = 0/35 (0%), controls = 0/179 (0%) Without Cirrhosis (P2) cases = 3/271 (1.1%),	With Cirrhosis (P1) [4]aORa: - ⊕⊖⊖⊖ Without Cirrhosis (P2)

						controls = 4/1345 0(.3%)	[4]aORa: 3.75 (0.84–16.76)[1] ⊕⊖⊖⊖
Stillbirth	Not Serious	Pregnant women with AIH and Cirrhosis and AZA	Pregnant women with AIH and without Cirrhosis	Matched pregnant women without AIH, without Cirrhosis and without AZA (or other drugs)	AZA as well as other drugs in study group	<u>With Cirrhosis (P1)</u> [1]cases = 1/36 (2.8%), controls = 1/180 (0.6%) <u>Without Cirrhosis</u> (P2) cases = 2/271 (0.7%), controls = 7/1352 (0.5%)	<u>With Cirrhosis (P1)</u> [4]aORa: 5.00 (0.31–79.94)[1] ⊕⊖⊖⊖ <u>Without Cirrhosis (P2)</u> [4]aORa: 1.43 (0.30–6.88) ⊕⊕⊖⊖
Gestational DM	Not Serious	Pregnant women with AIH and Cirrhosis and AZA	Pregnant women with AIH and without Cirrhosis	Matched pregnant women without AIH, without Cirrhosis and without AZA (or other drugs)	AZA as well as other drugs in study group	<u>With Cirrhosis (P1)</u> [1]cases = 1/36 (2.8%), controls = 5/180 (2.8%) <u>Without Cirrhosis</u> (P2) cases = 6/271 (2.2%), controls = 14/1352 (1.0%)	<u>With Cirrhosis (P1)</u> [4]aORa: 1.00 (0.11–9.23)[1] ⊕⊖⊖⊖ <u>Without Cirrhosis (P2)</u> [4]aORa: 1.88 (0.70–5.08) ⊕⊕⊖⊖
Cesaren Section	Not Serious	Pregnant women with AIH and Cirrhosis and AZA	Pregnant women with AIH and without Cirrhosis	Matched pregnant women without AIH, without Cirrhosis and without AZA (or other drugs)	AZA as well as other drugs in study group	<u>With Cirrhosis (P1)</u> [1]cases = 10/36 (27.8%), controls = 28/180 (15.6%) <u>Without Cirrhosis</u> (P2) cases = 55/271 (20.1%), controls = 220/1352 (16.3%)	<u>With Cirrhosis (P1)</u> [4]aORa: 1.98 (0.89–4.37)[1] ⊕⊖⊖⊖ <u>Without Cirrhosis (P2)</u> [4]aORa: 1.29 (0.93–1.80) ⊕⊕⊖⊖

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] Wide confidence interval and/or few patients, we downgraded one level due to serious imprecision.

[2] No comparison group. Very few patients, therefore, we downgraded one level.

[3] Serious risk of bias due to missing adjustment of possible confounders, therefore we downgraded one level.

[4] Adjusted OR for a: maternal age, calendar year of delivery, parity, and county and b: a + level of education, early pregnancy body mass index, Nordic country of birth, smoking in early pregnancy, diabetes, and other autoimmune disease.

PICO: 5.2

Population: Pregnant woman with liver cirrhosis OR Pregnant woman without liver cirrhosis
Intervention: Sectio
Comparison: No Sectio
Outcome: Rate of maternal complications OR Rate of newborn complications

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis. There are four studies available for PICO question 5.2. Those are El Jamaly, H. et al., 2022 (systematic review with meta-analysis), El Jamaly, H. et al., 2021 (systematic review with meta-analysis), van der Slink, L. L. et al., 2022 (systematic review with meta-analysis), Gao, X. et al., 2021 (case-control-study). Overall, in the selected literature, there is no specific comparison of the mode of delivery (sectio vs no sectio) with regards to maternal or newborn complications. Therefore, only indirect evidence is available for the PICO question. Consequently, no distinction between “Rate of maternal complications” and “Rate of newborn complications” can be made in the assessment of outcome. The following is a descriptive presentation of the findings on the topic of sectio and vaginal birth in the given literature.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: - (systematic review)

- **El Jamaly, H. et al., 2022** performed a systematic review with meta-analysis and determined the level of evidence associated with maternal and fetal outcomes and other disease associations in female patients with PBC. Due to a lack of data, no evaluation of pregnancy-related outcomes between cirrhotic and non-cirrhotic patients with PBC could be performed. Because the included studies were observational, the certainty of evidence was rated as LOW by default. **El. Jamaly, H. et al. 2021** performed a systematic review with meta-analysis and analyzed the clinical impact of AIH in pregnant females and determined the maternal and fetal outcomes associated with AIH during pregnancy. They included 14 observational studies. Because the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default. Because the included studies were mainly observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default. **Van der Slink, L. L. et al., 2022** provide a systematic literature review on maternal, fetal and obstetric complications among pregnant women with liver cirrhosis. Because the studies included regarding sectio were observational studies, the certainty of evidence was classified as LOW by default.
- As specified in the SoF table 1, **El Jamaly, H. et al., 2022** found pregnant females with PBC to be significantly more likely to have a vaginal delivery (OR = 1.69, 95% CI: 1.33-2.14; *P* < 0.001) compared to the control group, and slightly less likely to undergo a caesarean section delivery (OR = 0.85, 95% CI: 0.68-1.06; *P* = 0.15). **El Jamaly, H. et al., 2021** found no difference (OR: 0.98, 95% CI: 0.82–1.17; p=0.85, n=3, Cases = 237, Controls = 480684) in AIH females or controls giving birth via vaginal delivery (not statistically significant). However, unlike in PBC (compare El Jamaly, H. et al., 2022), AIH females were slightly more likely to give birth via caesarean section compared to controls (OR:1.12, 95% CI: 0.86–1.45; p=.40, n=4, Cases = 358, Controls = 6172537, not statistically significant). In the meta-analysis by **van der Slink, L. L. et al., 2022** pregnant women with liver cirrhosis compared with pregnant women without liver cirrhosis showed a significantly higher chance on preterm delivery (OR 6.7, 95% CI 5.1–9.1), caesarean section (OR 2.6, 95% CI 1.7–3.9), pre-eclampsia (OR 3.8, 95% CI 2.2–6.5) and SGA neonates (OR 2.6, 95% CI 1.6–4.2). The most common cause of maternal death to be

variceal haemorrhage (n = 13), the majority of which occurred during vaginal delivery (n = 9), and some during pregnancy (n = 2), during caesarean section (n = 1) or in the postpartum period (n = 1), Table 2. No statistical comparison was made.

- **El Jamaly, H. et al., 2022, El Jamaly, H. et al., 2021:** Using the AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews, the overall quality of evidence was “LOW”. **Van der Slink, L. et al., 2022:** Using the AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews, the overall quality of evidence was "CRITICALLY LOW". The available literature (**El Jamaly, H. et al., 2022, El Jamaly, H. et al., 2021)** does not allow for further assessment with respect to PICO question 5.2. A comparison of maternal or fetal complications in relation to mode of delivery was not performed. Therefore, the descriptive body of evidence of the selected studies on sectio is provided.

Table 1: Summary of Findings Table PICO 5.2: Rate of maternal complications OR Rate of newborn complications

Quality assessment[#]							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Pooled prevalence (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Rate of maternal complications OR Rate of newborn complications												
n/a	n/a[2]	n/a[2]	n/a[2]	n/a[2]	n/a[2]	None	n.a.[2]	n.a.[2]	n/a[2]	n/a[2]	n/a	

References:

El Jamaly, H. et al. Primary biliary cholangitis in pregnancy: A systematic review with meta-analysis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 21. 218-225. 2022

El Jamaly, H. et al. Systematic review with meta-analysis: autoimmune hepatitis in pregnancy. Scand J Gastroenterol. 56. 1194-1204. 2021

Footnotes:

[1] The question of maternal or fetal complications was not answered with regards to the mode of birth, so no studies on this topic were formally available.

[2] An evaluation regarding risk of bias, incosistency, indirectness and imprecision is not possible due to a missing comparison and non-answering of the PICO question.

Abbreviations:

n/a not applicable

Table 2: Summary of Findings Table PICO 5.2: Rate of maternal complications (variceal haemorrhage)

Quality assessment[#]							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Pooled prevalence (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Rate of maternal complications (variceal haemorrhage)												
10	6 retrospective cohort studies 4 prospective cohort studies	Not serious	n/a[1]	Serious[2]	Serious[3]	none	Variceal haemorrhage occurred 113 times in 2858 pregnancies (4.0%)		n/a	Death due to variceal haemorrhage (n=13): - vaginal delivery: 9 - section: 1	VERY LOW ⨁⊖⊖⊖	

References:

van der Slink, L. L. et al. Pregnancy in women with liver cirrhosis is associated with increased risk for complications: A systematic review and meta-analysis of the literature. Bjog 2022

Footnotes:

[1] The authors of the meta-analysis did not provide specific comparison of the data reported (descriptive). Therefore, no further assessment could be made in this regard.

[2] There are no statistical head-to-head comparisons between section and vaginal delivery. We downgraded due to Indirectness.

[3] Due to the invasive nature of the control (sectio) and the comparatively small event rate, we downgrade due to imprecision.

Abbreviations:

n/a not applicable

Endpoint: - (individual studies)

- In addition, the literature search and screening reveled one study analyzing the outcome “Rate of maternal complications OR Rate of newborn complications”. **Gao, X. et al., 2021** (case-control study) describe the characteristics and outcomes in pregnant women with liver cirrhosis, and identify the predictors of adverse events of mother and fetus in their retrospective study.
- In conclusion, liver cirrhosis appears to be associated with a higher incidence of cesarean section (73.6%vs.49.5%, P < 0.05), postpartum hemorrhage (13.8% vs 2.1%, p < 0.05) and blood transfusion (28.9% vs 2.1%, p < 0.05) compared to patients without cirrhosis (Gao, X. et al., 2021). No direct comparison of the outcome of patients with and without caesarean section was conducted.
- We downgraded due to indirectness, as no comparison in outcome between sectio and non sectio was performed, as required in the PICO question. No downgrades were performed due to imprecision. An assessment of inconsistency was not possible given one study and the lack of a direct answer to the PICO question.
- Consequently, we rated the quality of the observational studies of Gao, X. et al., 2021 as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence (systematic review + single studies) for the endpoint ‘Rate of maternal complications OR Rate of newborn complications’ was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO (5.2)

Author	**Risk of bias**	**Inconsistency**				**Indirectness**	**Imprecision**	**Effect**
		Population	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**			
Gao, X. et al., 2021	Not Serious	Pregnant women with or without liver cirrhosis	Caesarean sectio	n/a	n/a	Serious[1]	Patients without liver cirrhosis: 194 Patients with liver cirrhosis: 97	Cesarean section in women with liver cirrhosis vs. no liver cirrhosis: 73.6% vs. 49.5%, P < 0.05
Overall GRADE appraisal								**Publication Bias****
	Not Serious	n/a				Serious	Not serious	Undetected
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

Footnotes:
*** Since the included study is observational, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
**** No investigation of publication bias was performed, since less than ten studies were included.**
[1] No comparison was made of complication rates with regard to the mode of birth. Therefore, we downgrade by one point.
Abbreviations: n/a not applicable

PICO: 5.3

Population: Pregnant woman with PBC OR PSC
Intervention: UDCA
Comparison: No UDCA
Outcome: Rate of prematurity OR ICP (intrahepatic cholestasis of pregnancy) OR birth weight OR miscarriage OR teratogenicity

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis. There are six studies available for PICO question 5.3. Those are Cauldwell, M. et al., 2020 (cohort study), Efe, C. et al., 2014 (case series and literature review), El Jamaly, H. et al., 2021 (meta analysis), El Jamaly, H. et al., 2022 (meta analysis), Trivedi, P. J. et al., 2014 (case series) and Wronka, K. M. et al., 2022 (case series). The study by El Jamaly, H. et al, 2021 was excluded because it deviated too much from the PICO question. The population studied consisted of patients with AIH and no treatment with UDCA was administered. In addition, the study by Efe, C. et al., 2014 was excluded due to methodological deficiencies and the small cohort size. In addition, we nominated one additional study. This is the systematic review and meta-analysis of Bacq, Y. et al., 2012. Here, a dedicated meta-analysis of the therapy with UDCA in pregnant patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy was performed. Despite the indirectness due to a study population deviating from the PICO question, we decided to have the study included. The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Rate of prematurity (systematic review)

- **El Jamaly, H. et al., 2022** performed a systematic review to determine the level of evidence associated with maternal and fetal outcomes and other disease associations in female patients with PBC and reported the rate of prematurity. Because the included studies were observational and retrospective, the certainty of evidence was graded as LOW by default. **Bacq, Y. et al., 2012** performed a systematic review and meta-analysis to evaluate the effects of ursodeoxycholic acid (UDCA) on pruritus, liver test results, and outcomes of babies born to women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP). Because the included studies were all RCTs, the certainty of evidence was graded as HIGH by default.
- As specified in the SoF table 1, El Jamaly, H. et al., 2022 found PBC patients to have almost 50 % increased odds of premature birth compared to the control population without reaching statistical significance (OR = 1.48, 95% CI: 0.84-2.60; P = 0.18; two studies). No UDCA-related comparison was made. In the meta-analysis of Bacq, Y. et al., 2012, the use of UDCA was associated with a decrease of total prematurity. The rate of total prematurity was 15.9% (33/207), 33.6% (83/247), and 40.0% (28/70) for UDCA, all control, and placebo groups, respectively.

- **El Jamaly, H. et al., 2022:** Using the AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews, the overall quality of evidence was "LOW", furthermore the authors of the study detected **serious inconsistency. Finally, there was no comparison of UDCA therapy as specified in the PICO question. Therefore we downgraded one level each.** The authors reported a low risk of publication bias. **Bacq, Y. et al., 2012:** Using the AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews, the overall quality of evidence was "LOW". Therefore we downgraded one level. **The meta-analysis examines the impact of UDCA in pregnant women with ICP and not with PSC or PBC as required by the PICO question. Therefore we downgraded one level. The included studies showed moderate inconsistency with partly wider confidence intervals, but overall a clear tendency in favour of UDCA. Therefore, we decided against a downgrade due to inconsistency.** The authors of the systematic review did not perform an analysis for publication bias, anyhow we decided not

to downgrade for publication bias. Formally, a slight imprecision can be confirmed due to the relatively wide confidence intervals. Due to the assumed risk profile of UDCA and the otherwise clear tendency, we decided against a downgrade due to imprecision.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'Rate of prematurity' of El Jamaly, H. et al., 2022 (Systematic Review and meta analysis) was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖). Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'Rate of prematurity' of Bacy, Y et al., 2012 (Systematic Review and meta analysis) was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 1.1: Summary of Findings Table PICO 5.3, Rate of prematurity (systematic review)

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Publication bias**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Rate of prematurity												
2	1 case control, 1 cross sectional	Not serious	Serious [1]	Serious[2]	Not serious	Undetected [4]	305 [PBC] & 501 [Control]		Rate of prematurity OR: 1.48 (95% CI: 0.84-2.60; *P* = 0.18)	n/a	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	

References:

El Jamaly, H. et al. Primary biliary cholangitis in pregnancy: A systematic review with meta-analysis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 21. 218-225. 2022

Footnotes:

[1] Serious inconsistency detected by the authors of the study. Therefore we downgraded one level.

2 There was no comparison of UDCA therapy as specified in the PICO question. Therefore we downgraded one level.

Abbreviations:

n/a not applicable

Table 1.2: Summary of Findings Table PICO 5.3, Rate of prematurity (systematic review)

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Publication bias**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Rate of prematurity												
9	RCT	n/a[1]	Not Serious [2]	Serious[3]	Not serious[4]	Undetected [5]	207	317	OR, 0.44; 95% CI, 0.24 – 0.79; *P* < .01)		LOW ⊕⊕⊖⊖	

References:

Bacq, Y. et al., Efficacy of Ursodeoxycholic Acid in Treating Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis, 2012

Footnotes:

[1] No Risk of bias analysis performed by the authors.

[2] Moderate inconsistency with partly wider confidence intervals, but overall a clear tendency in favour of UDCA. Therefore, we decided against a downgrade due to inconsistency. [3] The meta-analysis examines the impact of UDCA in pregnant women with ICP and not with PSC or PBC as required by the PICO question. Therefore we downgraded one level due to Indirectness.

[4] Formally, a slight imprecision can be confirmed due to the relatively wide confidence intervals. Due to the assumed risk profile of UDCA and the otherwise clear tendency, we decided against a downgrade due to imprecision.

[5] The authors of the systematic review did not perform an analysis for publication bias, anyhow we decided not to downgrade for publication bias.

Abbreviations:

n/a not applicable

Endpoint: Rate of prematurity (individual studies)

- The literature search and screening revealed three studies analyzing the outcome ‘Rate of prematurity‘. Trivedi, P. J. et al., 2014 (case series) conducted a retrospective analysis of women with PBC during pregnancy, highlighting the frequent symptom burden for patients, biochemical flares post partum and reported preterm delivery (before 37 weeks). Wronka, K. M. et al., 2022 (case series) conducted a retrospective analysis of women with PSC during pregnancy and reported the rate of prematurity (<37 completed gestational weeks). Cauldwell, M. et al., 2020 (retrospective cohort study) performed a study to determine maternal, obstetric and neonatal outcomes in a cohort of women with primary biliary cholangitis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC) and reported the overall rate of preterm birth (defined as birth at 24–36 completed weeks of gestation). Because the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 2 in a narrative approach.
- In conclusion, the case series of Trivedi, P. J. et al., 2014 showed preterm delivery in 2 of 32 women with PBC (6%), 1 pregnancy each (no comparison with regards to UDCA). In the study of Wronka, K. M. et al., 2022, 9/82 (14.1%) pregnancies in women with PSC (pregnancy before PSC diagnosis) ended preterm. In comparison 7/42 (16.7%) pregnancies had a preterm delivery in women with pregnancy after diagnosis of PSC (no comparison with regards to UDCA). In the analysis of Cauldwell, M. et al., 2020 the overall rate of preterm birth was 30% (17/57), with 14% (8/57) delivered before 34 weeks of gestation in PSC/PBC patients (no comparison with regards to UDCA).
- We downgraded one level due to **indirectness, because there was no comparison of UDCA therapy as specified in the PICO question.** As the small number of the included children and adolescents is due to nature of the rare disease, we decided not to downgrade for imprecision. No downgrades were performed due to risk of bias or other considerations.
- Consequently, we rated the quality of the observational studies of Trivedi, P. J. et al., 2014, Wronka, K. M. et al., 2022 and Cauldwell, M. et al., 2020 as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence (systematic review + single studies) for the endpoint ‘Rate of prematurity’ was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 5.3, Rate of prematurity (individual studies)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Trivedi, P. J. et al., 2014	Not serious (1 question was answered with 'no')	Women with PBC during pregnancy (Toronto, Canada)	n/a	n/a	Rate of prematurity	Serious[1]	Preterm delivery: 2 out of 13 patients[2]	n/a
Wronka, K. M. et al., 2022	Not serious (1 question was answered with 'no')	Women with PSC during pregnancy (Poland)	n/a	n/a	Rate of prematurity	Serious[1]	42 pregnancies (25 women) after PSC diagnosis. 82 prenancies (45 women) before PSC diagnosis[2]	n/a
Cauldwell, M. et al., 2020	Serious Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 7 /9 stars.	Women with a diagnosis of PBC and PSC and a pregnancy of ≥20 completed weeks of gestation., UK	n/a	n/a	Rate of prematurity	Serious[1]	Preterm birth PSC: 8/34 (24%) PBC: 9/27 (33%)[2]	n/a
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Response rate	Not serious	Not serious				Serious[1]	Not serious[2]	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] **There was no comparison of UDCA therapy as specified in the PICO question. Therefore we downgraded one level.**

[2] **As the small number of the included patients is due to nature of the rare disease, we decided not to downgrade for imprecision.**

Abbreviations:

n/a not applicable

Endpoint: ICP (intrahepatic cholestasis of pregnancy) (systematic review)

- El Jamaly, H. et al., 2022 performed a systematic review to determine the level of evidence associated with maternal and fetal outcomes and other disease associations in female patients with PBC and reported pruritus during preganancy and worsening cholestasis in pregnancy, defined as new or worsening pruritus reported by the patient during pregnancy or an increase in serum bile acid or ALP concentration. Because the included studies were observational and retrospective, the certainty of evidence was graded as LOW by default. **Bacq, Y. et al., 2012** performed a systematic review and meta analysis to evaluate the effects of ursodeoxycholic acid (UDCA) on pruritus, liver test results, and outcomes of babies born to women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP). Because the included studies were all RCTs, the certainty of evidence was graded as HIGH by default.
- As specified in the SoF table 3, El Jamaly, H. et al., 2022 found women with PBC to have increased odds of pruritus or jaundice during pregnancy (OR = 3.37, 95% CI: 0.89-12.82; *P* = 0.075; three studies) compared to the control group. The prevalence of pruritus during pregnancy and a worsening of cholestasis in pregnancy in PBC patients were 35% and 39%, respectively. In the meta-analysis of Bacq, Y. et al., 2012, UDCA significantly improved pruritus when compared both with all controls (OR, 0.27; 95% CI, 0.13– 0.55; *P* < .0001) and placebo (OR, 0.21; 95% CI, 0.07– 0.62; *P* < .01). Weight-adjusted pooled analysis showed that a decrease of serum total bile acids was more frequent in the UDCA groups than in both all control (OR, 0.37; 95% CI, 0.19 – 0.75; *P* <.001) and placebo (OR, 0.30; 95% CI, 0.12– 0.73; *P* < .01) groups.
- El Jamaly, H. et al., 2022: Using the AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews, the overall quality of evidence was "LOW", furthermore the authors of the study detected substantial evidence of heterogeneity (I^2 = 77.01%). T**here was no comparison of UDCA therapy as specified in the PICO question. Due to the aspects mentioned, we downgraded one level each.** The authors reported a low risk of publication bias. **Bacq, Y. et al., 2012:** Using the AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews, the overall quality of evidence was "LOW". Therefore we downgraded one level. **The meta-analysis examines the impact of UDCA in pregnant women with ICP and not with PSC or PBC as required by the PICO question. Therefore we downgraded one level.** The authors of the systematic review did not perform an analysis for publication bias, anyhow we decided not to downgrade for publication bias. No downgrades were performed due to Risk of bias, Inconsistency and Imprecision.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'intrahepatic cholestasis of pregnancy' of El Jamaly, H. et al., 2022 (Systematic Review and meta analysis) was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖). Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'Rate of prematurity' of Bacy, Y et al., 2012 (Systematic Review and meta analysis) was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 3: Summary of Findings Table PICO 5.3, intrahepatic cholestasis of pregnancy (systematic review)

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Publication bias**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Intrahepatic cholestasis of pregnancy												
3	Observational	Serious[1]	Serious [2]	Serious[3]	Not serious	Undetected	Pruritis during pregnancy: • Cases = 72 • Total size 390 Worsening cholestasis in pregnancy • Cases: 18 • Total size: 52		OR of pruritus or jaundice = 3.37, (95% CI: 0.89-12.82; *P* = 0.075)	s. “No. of patients”	VERY LOW ⨁⊖⊖⊖	

References:

El Jamaly, H. et al. Primary biliary cholangitis in pregnancy: A systematic review with meta-analysis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 21. 218-225. 2022

Footnotes:

[1] The risk of bias of the three included studies was classified by the authors as "Serious", "Moderate" and "Low". In the case of an overall RoB that could not be reliably rated as low, however, we decided to downgrade one level.

[2] Serious inconsistency detected by the authors of the study. Therefore we downgraded one level.

[3] There was no comparison of UDCA therapy as specified in the PICO question. Therefore we downgraded one level.

Abbreviations:

n/a not applicable

Table 1.2: Summary of Findings Table PICO 5.3, Rate of prematurity (systematic review)

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Publication bias**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Rate of prematurity												
9	RCT	n/a[1]	Not Serious	Serious[2]	Not serious	Undetected[3]	Pruritus: 173 Serum total bile acids: 173	Pruritus: 283 Serum total bile acids: 317	Pruritus resolution: UDCA vs. all controls (OR, 0.27; 95% CI, 0.13– 0.55; *P* < .0001) and UDCA vs. placebo (OR, 0.21; 95% CI, 0.07– 0.62; *P* < .01) Serum totale bile acids decrease: UDCA vs. all control (OR, 0.37; 95% CI, 0.19 – 0.75; *P* <.001) and UDCA vs. placebo (OR, 0.30; 95% CI, 0.12– 0.73; *P* < .01)		LOW ⊕⊕⊖⊖	

References:

Bacq, Y. et al., Efficacy of Ursodeoxycholic Acid in Treating Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis, 2012

Footnotes:

[1] No Risk of bias analysis performed by the authors.

[2] The meta-analysis examines the impact of UDCA in pregnant women with ICP and not with PSC or PBC as required by the PICO question. Therefore we downgraded one level due to Indirectness.

[3] The authors of the systematic review did not perform an analysis for publication bias, anyhow we decided not to downgrade for publication bias.

Abbreviations:

n/a not applicable

Endpoint: ICP (intrahepatic cholestasis of pregnancy) (individual studies)

- The literature search and screening revealed three studies analyzing the outcome '**Intrahepatic cholestasis of pregnancy**'. **Trivedi, P. J. et al., 2014** (case series) conducted a retrospective analysis of women with PBC during pregnancy, highlighting the frequent symptom burden for patients, biochemical flares post partum and reported pruritus. **Wronka, K. M. et al., 2022** (retrospective case series) conducted an analysis of women with PSC during pregnancy and reported the presence of pruritus in pregnancy. **Cauldwell, M. et al., 2020** (retrospective cohort study) performed a study to determine maternal, obstetric and neonatal outcomes in a cohort of women with primary biliary cholangitis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC) and reported worsening of cholestasis (defined as new or worsening pruritus reported by the woman or an increase in serum bile acid concentration). Because the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 4 in a narrative approach.
- In conclusion, in the case series of **Trivedi, P. J. et al., 2014**, 8 of 15 women (53%) with PBC diagnosed pre-pregnancy, developed pruritus for the first time during pregnancy whereas an additional 4 of 15 (27%) developed worsening of preexisting pruritus in the gestational period. In the group of patients where PBC was diagnosed during pregnancy, 9 of 17 patients (53%) developed de novo pruritus during pregnancy as the primary clinical symptom, including 7 women who were symptom free in their first pregnancy; 3 of these patients maintained normal liver biochemistry throughout the gestational period (no UDCA comparison). Pruritus was described in the study of **Wronka, K. M. et al., 2022** in 15/44 pregnancies in women with pregnancy after diagnosis of PSC and in 13/82 pregnancies in women with pregnancy before PSC diagnosis (no UDCA comparison). **Cauldwell, M. et al., 2020** reported eleven (18%) women with increased serum bile acid concentrations, consistent with worsening cholestasis or the new onset of cholestasis (7 [21%] PSC and 4 [15%] PBC). Nine of 11 (82%) women with cholestasis took UDCA. During pregnancy, 14 women had a serum bile acid concentration recorded of 40 µmol/l or more and five women had levels greater than 100 µmol/l. No Comparison with regards to UDCA.
- We downgraded one level due to **indirectness, because there was no comparison of UDCA therapy as specified in the PICO question.** As the small number of the included children and adolescents is due to nature of the rare disease, we decided not to downgrade for imprecision. No downgrades were performed due to risk of bias or other considerations.
- Consequently, we rated the quality of the observational studies of Trivedi, P. J. et al., 2014, Wronka, K. M. et al., 2022 and Cauldwell, M. et al., 2020 as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence (systematic review + single studies) for the endpoint 'ICP (intrahepatic cholestasis of pregnancy)' was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 4: Narrative Summary of Findings PICO 5.3, ICP (intrahepatic cholestasis of pregnancy) (individual studies)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Trivedi, P. J. et al., 2014	Not serious (1 question was answered with 'no')	Women with PBC during pregnancy (Toronto, Canada)	n/a	n/a	Pruritus	Serious[1]	First time pruritus during pregnancy: 8 of 15 women (53%) with known PBC[2] and 9 of 17 patients (53%) with pregnancy-associated PBC	n/a
Wronka, K. M. et al., 2022	Not serious (1 question was answered with 'no')	Women with PSC during pregnancy (Poland)	n/a	n/a	Pruritus	Serious[1]	42 pregnancies (25 women) after PSC diagnosis. 82 pregnancies (45 women) before PSC diagnosis[2]	n/a
Cauldwell, M. et al., 2020	Serious Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 7 /9 stars.	Women with a diagnosis of PBC and PSC and a pregnancy of ≥20 completed weeks of gestation., UK	n/a	n/a	Cholestasis	Serious[1]	Preterm birth PSC: 8/34 (24%) PBC: 9/27 (33%)[2]	n/a
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Response rate	Not serious	Not serious				Serious[1]	Not serious[2]	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] **There was no comparison of UDCA therapy as specified in the PICO question and no biochemical results with regards to cholestasis. Therefore we downgraded one level.**

[2] **As the small number of the included patients is due to nature of the rare disease, we decided not to downgrade for imprecision.**

Abbreviations:

n/a not applicable

Endpoint: birth weight (individual studies)

- The literature search and screening revealed 2 studies analyzing the outcome ‘birth weight‘**. Wronka, K. M. et al., 2022** (retrospective case series) conducted an analysis of women with PSC during pregnancy and reported the birth weight. **Cauldwell, M. et al., 2020** (retrospective cohort study) performed a study to determine maternal, obstetric and neonatal outcomes in a cohort of women with primary biliary cholangitis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC) and reported the median birth weight. Because the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 5 in a narrative approach.
- In conclusion, the median body weight at birth was 3375 g (range, 1750–4570 g) in the analysed group of pregnant females with PSC (pregnancy before PSC diagnosis) and 3375 g (range, 1410 – 4520) in the group of females with PSC being diagnosed before pregnancy (**Wronka, K. M. et al., 2022).** No comparison with UDCA was conducted. With regards to birth weight, **Cauldwell, M. et al. 2020** reported a median birth weight in the PSC group (n = 32) of 2942 g (IQR 634 g, min. 845 g, max. 3740 g), and in the PBC group (n = 25) the median birth weight of 2810 g (IQR 893 g, min. 1050 g, max. 3350 g). No comparison between UDCA treated and untreated patients.
- We downgraded one level due to **indirectness, because there was no comparison of UDCA therapy as specified in the PICO question.** As the small number of the included children and adolescents is due to nature of the rare disease, we decided not to downgrade for imprecision. No downgrades were performed due to risk of bias or other considerations.
- Consequently, we rated the quality of the observational studies of Wronka, K. M. et al., 2022 and Cauldwell, M. et al., 2020 as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence (systematic review + single studies) for the endpoint ‘birth weight’ was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 5: Narrative Summary of Findings PICO 5.3, birth weight (individual studies)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Wronka, K. M. et al., 2022	Not serious (1 question was answered with 'no')	Women with PSC during pregnancy (Poland)	n/a	n/a	Birth weight	Serious[1]	42 pregnancies (25 women) after PSC diagnosis. 82 pregnancies (45 women) before PSC diagnosis[2]	n/a
Cauldwell, M. et al., 2020	Serious Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 7 /9 stars.	Women with a diagnosis of PBC and PSC and a pregnancy of ≥20 completed weeks of gestation., UK	n/a	n/a	Birth weight	Serious[1]	PSC group (n = 32) PBC group (n = 25)	n/a
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Response rate	Not serious	Not serious				Serious[1]	Not serious[2]	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] **There was no comparison of UDCA therapy as specified in the PICO question and no biochemical results with regards to cholestasis. Therefore we downgraded one level.**

[2] **As the small number of the included patients is due to nature of the rare disease, we decided not to downgrade for imprecision.**

Abbreviations:

n/a not applicable

Endpoint: miscarriage (systematic review)

- El Jamaly, H. et al., 2022 performed a systematic review to determine the level of evidence associated with maternal and fetal outcomes and other disease associations in female patients with PBC and reported miscarriage. Because the included studies were observational and retrospective, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
- As specified in the SoF table 6 El Jamaly, H. et al., 2022 found pregnant females with PBC to be significantly more likely to have a miscarriage (OR = 1.27, 95% CI: 1.02-1.58; P = 0.03; four studies). No comparison with regards to UDCA.
- El Jamaly, H. et al., 2022: Using the AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews, the overall quality of evidence was "LOW" furthermore the included studies had w**ide confidence intervals with inclusion of contrary results. Last but not least, there was no comparison of UDCA therapy as specified in the PICO question. Due to the aspects mentioned we downgraded one level.** The authors reported a low risk of publication bias.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'miscarriage' of El Jamaly, H. et al., 2022 (Systematic Review and meta analysis) was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 6: Summary of Findings Table PICO 5.3, miscarriage (systematic review)

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Publication bias**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
miscarriage												
4	2 case control and 2 cross sectional	Serious[1]	Not serious	Serious[2]	Serious[3]	Undetected	205/596 [PBC], 319/1058 [Control]		OR of miscarriage = 1.27, 95% CI: 1.02-1.58; *P* = 0.03; four studies)	n/a	VERY LOW ⊕⊖⊖⊖	

References:

El Jamaly, H. et al. Primary biliary cholangitis in pregnancy: A systematic review with meta-analysis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 21. 218-225. 2022

Footnotes:

[1] **Serious inconsistency detected by the authors of the study. Therefore we downgraded one level.**

[2] **There was no comparison of UDCA therapy as specified in the PICO question. Therefore we downgraded one level.**

[3] **Wide confidence intervals, therefore we downgraded one level.**

Abbreviations:

n/a not applicable

Endpoint: miscarriage (individual studies)

- The literature search and screening revealed three studies analyzing the outcome '**miscarriage**'**. Trivedi, P. J. et al., 2014** (case series) conducted a retrospective analysis of women with PBC during pregnancy, highlighting the frequent symptom burden for patients, biochemical flares post partum and reported miscarriage/fetal losses with regards of UDCA therapy. **Wronka, K. M. et al., 2022** (case series) conducted a retrospective analysis of women with PSC during pregnancy. **Cauldwell, M. et al., 2020 (retrospective cohort study)** performed a study to determine maternal, obstetric and neonatal outcomes in a cohort of women with primary biliary cholangitis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC) and reported sillbirth. Because the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 7 in a narrative approach.
- In summary, Trivedi, P. J. et al. (2014) showed no harmful effect of UDCA in relation to fetal losses. 2/7 (29%) of women on UDCA treatment experienced fetal loss compared with 18/43 (42%) without UDCA (p = 0.69). Preconceptional UDCA status also had no effect on fetal losses with 5/12 (27%) in the UDCA group and 12/21 (57%) in the non-UDCA group (p=0.48). In the study by Wronka K. M. et al. 2022 miscarriage was reported in 14.3% (6/42) of pregnancies among patients in whom PSC was diagnosed after they became pregnant and in 20.7% (17/82) among those who became pregnant before a diagnosis of PSC was established (no comparison with regards to UDCA.). **Cauldwell, M. et al., 2020** reported one intrapartum stillbirth to a mother with PBC (no cholestasis, bile acid concentration of 7 µmol/l, performed at 26 weeks of gestation).
- We downgraded one level due to **indirectness, because there was no comparison of UDCA therapy in 2 out of 3 studies as specified in the PICO question.** As the small number of the included children and adolescents is due to nature of the rare disease, we decided not to downgrade for imprecision. No downgrades were performed due to risk of bias or other considerations.
- Consequently, we rated the quality of the observational studies of Trivedi, P. J. et al., 2014, Wronka, K. M. et al., 2022 and Cauldwell, M. et al., 2020 as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence (systematic review + single studies) for the endpoint 'miscarriage' was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 7: Narrative Summary of Findings PICO 5.3, miscarriage (individual studies)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Trivedi, P. J. , 2014	Not serious (1 question was answered with 'no')	Women with PBC during pregnancy (Toronto, Canada)	UDCA	No UDCA	Fetal losses	Not Serious	Fetal losses Pre-conceptional UDCA, yes: 5/12 (27%) Pre-conceptional UDCA, no: 12/21 (57%) UDCA during pregnancy, yes: 2/7 (29%) UDCA during pregnancy, no: 18/43 (42%)[2]	n/a
Wronka , K. M. et al., 2022	Not serious (1 question was answered with 'no')	Women with PSC during pregnancy (Poland)	n/a	n/a	miscarriage	Serious[1]	42 pregnancies (25 women) after PSC diagnosis. 82 pregnancies (45 women) before PSC diagnosis[2]	n/a
Cauldwell, M. et al., 2020	Serious Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 7 /9 stars.	Women with a diagnosis of PBC and PSC and a pregnancy of ≥20 completed weeks of gestation., UK	n/a	n/a	stillbirth	Serious[1]	0 stillbirths in PSC group (n = 34) 1 stillbirth in PBC group (n = 27) [2]	n/a
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Response rate	Not serious	Not serious				Serious[1]	Not serious[2]	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] **There was no comparison of UDCA therapy as specified in the PICO question and no biochemical results with regards to cholestasis. Therefore we downgraded one level.**

[2] **As the small number of the included patients is due to nature of the rare disease, we decided not to downgrade for imprecision.**

Abbreviations:

n/a not applicable

Endpoint: teratogenicity (systematic review)

- El Jamaly, H. et al., 2022 performed a systematic review to determine the level of evidence associated with maternal and fetal outcomes and other disease associations in female patients with PBC and reported the odds for congenital defects. Because the included study was observational and retrospective, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
- As specified in the SoF table 8, El Jamaly, H. et al., 2022 found women with PBC to have lower odds for congenital defects of the children (OR = 0.75, 95% CI: 0.21-2.72; *P* = 0.66; one study) compared to the control group. There was no comparison between women with or without UDCA treatment.
- El Jamaly, H. et al., 2022: Using the AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews, the overall quality of evidence was "LOW", furthermore t**here was no comparison of UDCA therapy as specified in the PICO question. Due to the aspects mentioned, we downgraded one level.** The authors reported a low risk of publication bias.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'teratogenicity' of El Jamaly, H. et al., 2022 (Systematic Review and meta analysis) was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 8: Summary of Findings Table PICO 5.3, teratogenicity (systematic review)

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Publication bias**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
teratogenicity												
1	Observational	Not serious	n/a[1]	Serious[2]	n/a[1]	Undetected	126 PBC cases		OR of congenital defects= 0.75, 95% CI: 0.21-2.72; *P* = 0.66; one study	s. "No. of patients"	VERY LOW ⨁⊖⊖⊖	

References:

El Jamaly, H. et al. Primary biliary cholangitis in pregnancy: A systematic review with meta-analysis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 21. 218-225. 2022

Footnotes:

[1] Only one study was considered by the authors. Therefore, inconsistency and imprecision cannot be assessed.

[2] There was no comparison of UDCA therapy as specified in the PICO question. Therefore we downgraded one level.

Abbreviations:

n/a not applicable

Endpoint: teratogenicity (individual studies)

- The literature search and screening revealed one study analyzing the outcome '**teratogenicity**'**. Wronka, K. M. et al., 2022** (case series) conducted a retrospective analysis of women with PSC during pregnancy and compared with regards to UDCA. Because the included study was observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
- The study details are shown in the corresponding evidence tables and the critical appraisal according to the GRADE working group for this study is specified in table 9 in a narrative approach.
- In conclusion, **Wronka K. M. et al. 2022** found no difference in the overall morbidity in children between patients with and without UDCA medication. The following variations in children of mothers with pregnancy after PSC diagnosis and UDCA therapy (n=29) were found: 2 x heart defects, 2 x asthma, 1 x skin disorder, 1 x attention-deficit hyperactivity disorder, 2 x bilateral hearing losses and 1 x down syndrome with heart defect. The following variations were found in children of mothers with pregnancy before PSC diagnosis and UDCA therapy (n=7): 1 x cleft palate. On the other hand in the group of patients without UDCA medication and known PSC before pregnancy the following variations were found in children (n=13): 2 children with allergy and 1 children with attention-deficit hyperactivity disorder. At the end of pregnancies before PSC diagnosis and without UDCA medication, the following variations were found: 1 x syringomyelia, 1 x optic atrophy, 1 x neurologic disease, 1 x scoliosis, 1x heart defect, 1 x kidney defect, 2 x diabetes mellitus type I, 1 x allergy, 1 x psoriasis.
- **Due to the importance of this endpoint and the small number of cases, we decided to downgrade because of imprecision.** No downgrades were performed due to risk of bias, Indirectness or other considerations.
- Consequently, we rated the quality of the observational studies of Wronka, K. M. et al., 2022 as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence (systematic review + single studies) for the endpoint 'teratogenicity was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 9: Narrative Summary of Findings PICO 5.3, teratogenicity (individual studies)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Wronka, K. M. et al., 2022	Not serious (1 question was answered with 'no')	Women with PSC during pregnancy (Poland)	UDCA	No UDCA	teratogenicity	Not serious	After PSC diagnosis • With UDCA: 29 • Without UDCA: 13 Before PSC diagnosis • With UDCA: 7 • Without UDCA: 75	n/a
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Response rate	Not serious	Not serious				Not serious	Serious[1]	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] **Due to the importance of this endpoint and the small number of cases, we decided to downgrade because of Imprecision.**

Abbreviations:

n/a not applicable

PICO: 6.1

Population: PBC patient after liver transplantation
Intervention: UDCA
Comparison: No UDCA
Outcome: Recurrence of PBC

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
There are four studies available for PICO question 6.1. Those are Chen, C. et al., 2020, Pedersen, M. R. et al., 2021 and Li, X et al., 2021 (systematic reviews), and the retrospective, multicenter study Corpechot, C. et al 2020. The systematic reviews of Chen, C. et al., 2020, Pedersen, M. R. et al., 2021 and Li, X et al., 2021 showed all significant overlap regarding the included studies in respect to the intervention preventive UDCA treatment after LT and outcome recurrence of PBC, hence the SRs of Chen, C. et al., 2020, Pedersen, M. R. et al., 2021 were excluded from the narrative analysis (but the study details are shown in the evidence tables). We favoured Li, X. et al., 2021 because it is more up to date and included the data's from Corpechot, C. et al 2020.
It has to be mentioned that Corpechot, C. et al., 2019 is a congress abstract based on the main results of Corpechot, C. et al., 2020, whereas the latter included some additional analysis which were also reported in Li, X. et al 2021.
The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Recurrence of PBC (systematic review)

- **LI, X. et al., 2021** performed a systematic review to assess and define the risk factors for rPBCs, including the impact of UDCA-treatment on PBC recurrence after liver transplantation (LT) (2 studies, retrospective). Because the included studies were predominately observational and retrospective, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see table 1).
- As specified in the SoF table 1 **Li, X. et al., 2021** found that the use of UDCA after LT reduces or delays the incidence of rPBC in patients transplanted for PBC.
- No downgrades were performed due to Risk of bias, imprecision, indirectness, or inconsistency.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint 'Recurrence of PBC' was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 1: Summary of Findings Table PICO 6.1

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Recurrence of PBC												
2	Retrospective analyses	Not Serious	Not Serious	Not serious	Not Serious	None	1031 patients		HR: 0.41 [0.30, 0.56];	n/a	LOW ⨁⨁⊖⊖	

References:

Li, X. et al. Risk factors for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis. 53.309-317.2021

Footnotes:

Abbreviations:

n/a not applicable; n/s not specified

PICO: 6.2

Population: AIH patient after liver transplantation
Intervention: Prednisolone OR Azathioprine OR Mycophenolat mofetil
Comparison: No prednisolone OR no azathioprine OR no mycophenolate mofetil
Outcome: Recurrence of AIH

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis. There are three studies available for PICO question 6.2. Those are **Krishnamoorth, T. L. et al, 2016** (case series), **Montano-Loza, A. J. et al, 2022** (case series) and **Satapathy, S. K. et al., 2017** (case series). The following studies from the initial literature search were excluded from further evaluation because they deviated too much from the PICO question: Chen, C. et al. Risk factors for recurrent autoimmune liver diseases after liver transplantation: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 99. e20205. 2020 (no literature was available on AIH, thus, it was not possible to include any study regarding AIH after this systematic search), Li, X. et al. Risk factors for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis. 53. 309-317. 2021 (evaluation of PBC recurrence), Bari, K. et al. Safety and Efficacy of Budesonide for Liver Transplant Immune Suppression: Results of a Pilot Phase 2a Trial. Liver Transpl. 26. 1430-1440. 2020 (Investigation of acute transplant rejections and not the recurrence of AIH), Marzec, I. et al. Pregnancy after liver transplant: maternal and perinatal outcomes. BMC Pregnancy Childbirth. 21. 627. 2021 (Investigation of pregnancies after liver transplantation for different indications, no evaluation of recurrence of AIH), Mendizabal, M. et al. Fulminant presentation of autoimmune hepatitis: clinical features and early predictors of corticosteroid treatment failure. Eur J Gastroenterol Hepatol. 27. 644-8. 2015 (Investigation of fulminant AIH courses, no transplantation, no recurrence analyses), Montano-Loza, A. J. et al. Incidence and risk factors associated with de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. Liver Int. 32. 1426-33. 2012 (Study addresses new onset of AIH after transplantation in patients without pre-existing AIH, not recurrence). The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Recurrence of AIH (individual studies)

- In addition, the literature search and screening reveled three studies analyzing the outcome “Recurrence of AIH”. **Krishnamoorth, T. L. et al, 2016** (case series) conducted a retrospective survey of all AIH liver transplant patients and assessed for AIH recurrence, survival rate, regraft-free survival, acute cellular rejection, occurrence of sepsis and osteoporosis. The large, multicentre study by **Montano-Loza, A. J. et al, 2022** (case series) includes a retrospective evaluation of 736 patients with AIH-related liver transplantation from 33 centres to assess incidence and risk factors for rAIH. **Satapathy, S. K. et al., 2017** (case series) investigated the recurrence of autoimmune liver disease (AIH, PSC, PBC) as well as long-term survival, transplant rejection and complications in patients treated with steroid-free dual immunosuppression after transplantation for AIH, PSC or PBC.
- In conclusion, recurrent AIH remains a condition whose exact incidence and triggers are difficult to determine, but may affect up to 7 – 20 % of AIH patients after liver transplantation taking into account the studies listed here. AIH recurrence was diagnosed in 5 of the 69 patients (7 %), all females with a median age of 57 years (range, 41-70 years) of whom 4 had type 1 AIH and 1 had type 2 AIH in the study of **Krishnamoorth, T. L. et al, 2016**. All of these patients had high IgG levels at the time of recurrence, ranging from 19.3 to 23.4 g/L. Recurrence was diagnosed at 18, 19, 48, 60, and 88 months after transplantation, giving an AIH recurrence rate of 0%, 4%, 6%, and 11% at 1, 3, 5, and 10 years, respectively. In a large-scale study, **Montano-Loza,**

A. J. et al, 2022 confirmed previous findings. Recurrent AIH was diagnosed in up to 20% of the study population. Median time from LT to the recurrence of AIH was 2.6 years (IQR: 1.2-5.7). The probability of rAIH was 20%, 31%, 37%, and 49% at 5-, 10-, 15-, and 20-years, respectively. The analyses of **Satapathy, S. K. et al., 2017** showed a recurrence of AIH post transplantation in 5 of 31 patients (16.13%) for the subgroup of patients with AIH. Predictor for AIH recurrence was primarily acute cellular rejection (P = 0.04; OR, 3.58; 95% CI, 1.04-12.32)

- We downgraded due to indirectness, because post-transplant therapy regimens varied between patients as a potential risk factor for recurrence.
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity or imprecision.
- Consequently, we rated the quality of the observational studies of Krishnamoorth, T. L. et al, 2016, Montano-Loza, A. J. et al, 2022, Satapathy, S. K. et al., 2017 as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence (systematic review + single studies) for the endpoint 'Recurrence of AIH' was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO (6.2)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Krishnamoorth, T. L. et al., 2016	Not serious 0 questions were answered with 'no' and considered to be of high risk of bias.	Patients who underwent liver transplantation for AIH.	Liver transplantation	n.a.	Recurrence of AIH	Serious[1]	69 patients observed	AIH recurrence (6 months after transplantation) was diagnosed in 5 of the 69 patients (7%), all females with a median age of 57 years (range, 41-70 years) of whom 4 had type 1 AIH and 1 had type 2 AIH. All of these patients had high IgG levels at the time of recurrence, ranging from 19.3 to 23.4 g/L. Recurrence was diagnosed at 18, 19, 48, 60, and 88 months after transplantation, giving an AIH recurrence rate of 0%, 4%, 6%, and 11% at 1, 3, 5, and 10 years, respectively (All patients were on triple immunosuppression at the time of AIH recurrence). A protocol of low-dose corticosteroids in combination with other immunosuppressive agents seems to reduce the recurrence of AIH without jeopardizing patient and graft survival. Survival rates were 92%, 90%, 86%, and 73% at 1, 3, 5, and 10 years, respectively, with the median age at time of death being 53 years (range, 19-70 years). Regraft-free survival was 86%, 81%, 78%, and 64% at 1, 3, 5, and 10 years, respectively.

Montano-Loza, A. J. et al., 2022	Not serious 0 questions were answered with 'no' and considered to be of high risk of bias.	Patients with AIH who underwent LT from January 1987 through June 2020, among 33 centers in North America, South America, Europe and Asia.	Liver transplantation	n.a.	Recurrence of AIH	Serious[1]	Inclusion: 736 patients Patients with rAIH: 147	Recurrent AIH was diagnosed in 147 patients (20% of the study population, n = 736) and 28% of those who had a liver biopsy after LT (n = 529). Median time from LT to the recurrence of AIH: 2.6 years (IQR: 1.2-5.7). Probability of rAIH: 20%, 31%, 37%, and 49% at 5-, 10-, 15-, and 20-years, respectively. Overall incidence rate of rAIH after LT: 3.27 cases per 100 patient years (95% CI 3.05–3.49 cases per 100 patient-years over a total of 4,491 patient-years). Risk factors for rAIH: Age at LT <=42 years (HR, 3.15; 95% CI, 1.22-8.16; p = 0.02), mycophenolatemofetil (HR, 3.06; 95% CI, 1.39-6.73; p = 0.005), sex mismatch (HR, 2.57; 95% CI, 1.39-4.76; p = 0.003), IgG pre-LT (HR, 1.04; 95% CI, 1.01-1.06; p = 0.004) Overall median survival after LT: 23 (IQR: 9-27) years. Overall 5-, 10-, 15- and 20 year probability of survival: 86%, 72%, 65%, and 58%, respectively. The graft 5-, 10-, 15-, and 20-year probability of graft survival was 88%, 81%, 75%, and 68%, respectively. 5-, 10-, 15- and 20-year probability of graft survival: 78%, 65%, 53% and 53% in patients with rAIH and 96%, 93%, 93%, and 87% in patients without rAIH (Log-rank, p <0.001). The majority of patients with recurrence of AIH lost their graft as a result of cirrhosis related to rAIH (72%). Overall survival: 15.1 years (95% CI 12.7-17.5) for patients with rAIH compared to

								20.0 years (95% CI 17.8-22.2) for those without recurrent disease (p <0.001; Fig. 4B). The 5-, 10-, 15- and 20-year probability of overall survival was 81%, 73%, 55%, and 44% in patients with rAIH and 93%, 81%, 75%, and 61% in patients without rAIH (Log-rank, p <0.001).
Satapathy, S. K. et al., 2017	Not serious 0 questions were answered with 'no' and considered to be of high risk of bias.	Patients who underwent transplantation for autoimmune liver disease (PSC, PBC, and AIH) at University of Tennessee Health Sciences Center.	Liver transplantation (steroidfree dual immunosuppression)	n.a.	Recurrence of autoimmune liver disease	Serious [1]	Study sample: 75 patients Patients with AIH: 31	Recurrence of AIH post transplantation: 5 (16.13%) of 31 patients. 1/31 patient had recurrent disease in their allograft within 1 year of their LT, 3/31 patients between 1 and 3 years, and the 1/31 patients following 3 years. Predictor for AIH recurrence: Acute cellular rejection (P = 0.04; OR, 3.58; 95% CI, 1.04-12.32) Patient survival at 1, 3, 5, and 7 years of follow-up: 96.8%, 90.1%, 78.8%, 67.4% in AIH group. Regraft-free survival at 1, 3, 5, and 7 years follow-up: 93.4%, 86.8%, 79.4%, 67.9% in AIH group
Overall GRADE appraisal								**Publication Bias****
Recurrence of AIH	Not serious	Not serious				Serious[1]	Not serious [2]	Undetected
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

**** No investigation of publication bias was performed, since less than ten studies were included.**

[1] The patients in the studies had different therapies at the time of relapse, so that a certain indirectness must be assumed.

[2] Few patients, however in terms of the underlying rare disease we decided not to downgrade.

Abbreviations:

n/a not applicable

5. Evidenztabellen

Schlüsselfrage:

Meta-Analysen AILE

Inhalt: *15 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Abdollahi, M. 2020	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Two crictical flaws (items 2 and 7), Two non-critical flaws (items 10 and 12) Overall quality of evidence: Moderate.	Systematic review and meta-analysis (21 retrospective studies)
Chen, C. 2020	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Two critical flaws (items 2,7 and 11), Two non-critical flaws (items 10 and 14) Overall quality of evidence: LOW.	Systematic Review and Meta-Analysis
El Jamaly, H. 2021	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Three critical flaws (items 2, 7 and 13), Two non-critical flaws (items 10 and 12) Overall quality of evidence: Low.	Systematic review and Meta-Analysis
El Jamaly, H. 2022	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Three critical flaws (items 2, 7 and 13), Two non-critical flaws (items 10 and 12) Overall quality of evidence: Low.	Systematic review and Meta-Analysis
Ferreira, Mtgb 2021	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Two critical flaw (items 2, 11) and two non-critical flaws (items 10 and 12). Overall quality of evidence: Low.	Systematic review and Meta-Analysis (1 RCT, 4 retrospective cohort studies)
Freedman, B. L. 2020	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: One critical flaw (item 2) and three non-critical flaws (items 5, 6 and 10). Overall quality of evidence: Moderate.	Systematic review and meta-analysis (28 cohort studies)
Khakoo, N. S. 2022	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: One critical flaw (items 7), 2 non-critical flaws (items 10,12) Overall quality of evidence: MODERATE	Systematic Review and Meta-Analysis (7 RCTs included)

Li, X. 2021	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Two critical flaws (items 2 and 7), Two non-critical flaws (items 10 and 14) Overall quality of evidence: Moderate.	Systematic review and meta-analysis
Liu, X. 2022	Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Three critical flaws (items 2, 7 and 11), Two non-critical flaws (items 10 and 12) Overall quality of evidence: Low.	Systematic review and Meta-Analysis
Pedersen, M. R. 2021	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Two critical flaws (items 2, 7) and thre non-critical flaws (items 5, 10 16). Overall quality of evidence: Moderate.	Systematic review and meta-analysis (1 RCT, 14 cohort studies)
Satiya, J. 2020	AMSTAR II critical appraisal tool: Two critical (items 2,7) and 5 non-critical flaws (items 3,6,8,10,14) were identified **Overall quality: moderate**	
Shen, N. 2021	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews Four critical (items 2, 7, 13, 15) and five non-critical flaws (items 5, 6, 10, 12, 14). Overall quality of evidence: **Critically low**	Systematic review and meta-analysis 7 studies (2 RCTs and 5 prospective cohort studies)
Si, T. 2022	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews Two critical flaws (items 7, 13) and 4 non-critical flaws (items 5, 10, 12, 14) Overall quality: Low	Systematic review and meta-analysis: 26 studies (12 observational studies in the meta-analysis)
Xu, C. 2022	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: 2 critical flaws (items 4, 7), 2 non-critical flaws (items 10, 12) Overall quality of evidence: LOW	Systematic review and meta-analysis of 23 RCTs.
Zhang, C. 2019	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: 2 critical flaws (items 7 and 9), 1 non-critical flaws (item 10) Overall quality of evidence: LOW	Systematic review and Meta-Analysis

AMSTAR 2: Systematic Reviews: *15 Bewertung(en)*

Abdollahi, M. et al. Tacrolimus and mycophenolate mofetil as second-line treatment in autoimmune hepatitis: Is the evidence of sufficient quality to develop recommendations?. World J Gastroenterol. 26. 5896-5910. 2020			
Overall confidence/Study Types	**P - I - C**	**Outcomes/Results**	**Literature References**
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Two crictical flaws (items 2 and 7), Two non-critical flaws (items 10 and 12) Overall quality of evidence: Moderate. Study type: Systematic review and meta-analysis (21 retrospective studies) Databases: PubMed, EMBASE and Cochrane Central Register, with additional searching of the clinical trials website at www.clinicaltrials.gov Search period: Inception through October 2019 Inclusion Criteria: Randomized or nonrandomized controlled trials, case series of any duration, cohort studies, and reports that provided data on patients over 18 years with AIH who failed or were unable to tolerate first-line therapy prior to liver transplantation. Studies that used tacrolimus and/or MMF had to report on the disease outcomes studied. Exclusion Criteria: Studies that reported data for AIH in children or adolescents aged ≤ 18 years, because they have a more aggressive disease, often with a more acute presentation[22] and they therefore need a different management ; or that reported data on patients who had had a liver transplantation.	Population: Patients over 18 years with AIH who failed or were unable to tolerate first-line therapy prior to liver transplantation Intervention: Tacrolimus and/or Mycophenolate mofetil. Comparison: /	Primary: Biochemical remission (This was defined as the disappearance of symptoms, normal serum bilirubin, γ-globulin and serum aminotransferase levels) Secondary: occurrence of adverse events and mortality Results: 21 retrospective studies were included. Nine studies reported data on tacrolimus and 16 on MMF. In the tacrolimus studies, the average follow-up time was longer than in the MMF studies (51 mo vs 38 mo), patients were younger (mean age 37.8 years vs 42.8 years) and more females (73.3% vs 71.2%) were observed. Applied dosages varied between 2.0 and 6.0 mg daily of tacrolimus, and between 0.5 g and 2.0 g daily of MMF. Biochemical remission In 157 patients treated with tacrolimus, the overall pooled prevalence of biochemical remission was 68.9% (95%CI: 60.4-76.2), and in 427 patients with MMF 59.6% (95%CI: 54.8-64.2). Overall, 15 studies specified response rates according to the reason for using tacrolimus or MMF. In patients with intolerance to standard therapy, the pooled biochemical remission rate for tacrolimus was 56.6% (CI: 43.4-56.6), and 73.5% (CI: 58.1-84.7) for MMF. Among non-responders 59.1% (CI: 48.7-68.8) did respond to tacrolimus, while 40.8% (CI: 32.3-50.0) responded to MMF. Pooled Adverse events rate The pooled adverse event rate for tacrolimus was	21 studies were included.

		25.5% (95%CI: 12.4-45.3) and for MMF was 24.1% (95%CI: 15.4-35.7). <u>Pooled Mortality rate</u> The studies reported 14 deaths occurring in a total of 157 patients (8.9%) treated with tacrolimus and 22 deaths in 427 patients (5.2%) treated with MMF. The pooled mortality rate was 11.5% (95%CI: 7.1-18.1) in the tacrolimus group and 9% (95%CI: 6.2- 12.8) in the MMF group. Author's Conclusion: Tacrolimus might be a promising alternative drug in the efficient treatment of AIH patients who did not respond to first-line treatments (it was effective in 59.1% of those non-responders treated as second-line), while MMF is considered effective in 73.5% of patients who proved to be intolerant to first-line therapy. However, we found that the quality of evidence is not high, and it is thus questionable whether these results should be worked into a clinical guideline. Well-planned, prospective, multicenter studies of second-line treatments for patients with AIH would help to define the optimal dose, treatment schedule, required duration, and treatment endpoints. In addition, such studies should perform close monitoring of the side-effects. Future prospects in AIH treatments, especially in refractory patients, will be establishing individualized approaches to develop more effective and better tolerated novel therapies.	

Methodical Notes

Summary of Findings Result: Tacrolimus:
The Quality of evidence was graded as VERY LOW for Biochemical remission, Adverse events and Mortality.

MMF:
The Quality of Evidence was graded as VERY LOW for Biochemical remission, Adverse events and Mortality.

Chen, C. et al. Risk factors for recurrent autoimmune liver diseases after liver transplantation: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 99. e20205. 2020			
Overall confidence/Study Types	**P - I - C**	**Outcomes/Results**	**Literature References**
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Two critical flaws (items 2,7 and 11), Two non-critical flaws (items 10 and 14) Overall quality of evidence: LOW. Study type: Systematic Review and Meta-Analysis Databases: Pubmed, Embase, Cochrane library and Web of Science Search period: 1980 to July 2019 Inclusion Criteria: Diagnosis of ALD, PBC, PSC, and AIH before LT; Sample size not less than 45; Must include both rALDs and the risk factors for the recurrence; Must be cohort studies or randomized controlled trial. Exclusion Criteria: Case series; Case reports; Reviews; Meta-analyses; Studies only including human immunodeficiency virus cases, children, and pregnant patients.	Population: Patients with diagnosis of ALD, PBC, PSC, and AIH before LT Intervention: Risk factors for developing recurrent ALD after liver transplantation Comparison: /	Primary: Recurrent ALD after LT Secondary: / Results: The electronic database search yielded 1728 results. Sixty-three retrospective cohort studies met the inclusion criteria and 13 were included in the meta-analysis. The final cohort included 5077 patients, and among them, 21.96% developed rALDs. Colectomy before LT, HR 0.59 (95% confidence interval [CI]: 0.37-0.96), cholangiocarcinoma, HR 3.42 (95% CI: 1.88–6.21), multiple episodes of acute cellular rejection, HR 2.07 (95% CI: 1.27–3.37), model for end-stage liver disease score, HR 1.05 (95% CI: 1.02– 1.08), use of mycophenolate mofetil, HR 1.46 (95% CI: 1.00–2.12) and the use of cyclosporin A, HR 0.69 (95% CI: 0.49–0.97) were associated with the risk of rprimary sclerosing cholangitis. In addition, the use of tacrolimus, HR 1.73 (95% CI: 1.00–2.99) and cyclosporin A, HR 0.59 (95% CI: 0.39–0.88) were associated with the risk of rALD. **PBC patients Preventive ursodeoxycholic acid (UDCA)** No significant correlation was found between preventive UDCA and rPBC after LT, with an HR of 0.64 [0.23, 1.79]; I2=84%; Z=0.86 (P=0.39). Three studies were included in the analysis, with 1419 patients and 370 events. Author's Conclusion: Multiple risk factors for rALDs were identified, such as colectomy before LT, cholangiocacinoma, multiple episodes of acute cellular rejection, model for end-stage liver disease score, and especially the use of	For the preventive UDCA in PBC patients: Bosch 2015, Corpechot 2019, Kogiso 2017

		mycophenolate mofetil, cyclosporin A. and tacrolimus.	
Methodical Notes			
Summary of Findings Result:			

El Jamaly, H. et al. Systematic review with meta-analysis: autoimmune hepatitis in pregnancy. Scand J Gastroenterol. 56. 1194-1204. 2021			
Overall confidence/Study Types	**P - I - C**	**Outcomes/Results**	**Literature References**
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Three critical flaws (items 2, 7 and 13), Two non-critical flaws (items 10 and 12) Overall quality of evidence: Low. Study type: Systematic review and Meta-Analysis Databases: MEDLINE (Ovid), PubMed, Google Scholar and EMBASE Search period: Inception to June 2021 Inclusion Criteria: Definite or probable Autoimmune Hepatitis as defined bythe revised international AIH group OR ICD-9/10 code K75.4 [Autoimmune hepatitis]; (2) Female of any age group with at least one pregnancy. Eligible study designs consisted of trials, observational studies and case series with full published articles in the English language. Grey literature was also accepted for analysis. Exclusion Criteria: Studies with pediatric population, case reports, studies with AIH/PBC overlap syndrome, grey literature that did not reveal data on outcomes of	Population: Female of any age group with at least one pregnancy with xefinite or probable Autoimmune Hepatitis as defined by the revised international AIH group OR ICD-9/10 code K75.4 [Autoimmune hepatitis] Intervention: / Comparison: /	Primary: The primary outcome was comparing AIH maternal all-cause mortality and neonatal mortality to the non-AIH pregnancies and the occurrence of common adverse neonatal outcomes. Secondary: Prevalence of hepatic decompensation and AIH flares throughout pregnancy and a secondary analysis into neonatal outcomes based on the presence of cirrhosis or immunosuppression Results: Fourteen studies with 1452 AIH patients and with a total of 1556 gestations were included. **Maternal outcomes** Baseline diabetes mellitus Females with AIH were almost six-times more likely to have diabetes mellitus (OR: 5.73, 95% CI: 2.73–12.02; p < .001, n ¼ 2, Cases ¼ 9, Controls ¼ 3378) compared to the control group Gestational DM AIH pregnancies were almost three times as likely as controls to experience Gestational Diabetes Mellitus (GDM) (OR: 2.84, 95% CI: 1.78–4.54, p .001, n = 2, cases = 168, controls = 1,295,990) Pre-eclampsia The likelihood of pre-eclampsia (OR: 1.03, 95% CI: 0.5–2.1; p = .94, n = 2, Cases = 8, Controls =	3 case-control studies: Gronbaek 2018, Stokkeland 2016, Werner 2009 6 cohort studies: Wang 2020, Danielsson 2016, Llovett 2019, Westbrook 2012, Terrabuiou 2009, Schramm 2006 Case-series: Samuel 2004, Izumi 2002, Aggarwal 2011, Efe 2012, Colle 1999

pregnancy or treatments utilized during pregnancy and animal based studies.		15774) was not statistically different to controls Gestational hypertension Similarly, the odds for gestational hypertension [GHTN] were (OR: 1.02, 95% CI: 0.26–3.96, p = .97, n = 2, Cases = 24, Controls = 723,877) Miscarriage Pregnant females with AIH were slightly more likely to have a miscarriage (OR: 1.24, 95% CI: 0.78–1.98; p = .36, n = 1, Cases = 28, Controls = 213) compared to the control group, however, this was not statistically significant. Birth via caesarian section AIH females were slightly more likely to give birth via caesarean section (LSCS) (OR: 1.12, 95% CI: 0.86–1.45; p = .40, n = 4, Cases = 358, Controls = 6172537) compared to controls and this was not statistically significant. **Fetal outcomes** Premature birth Females with AIH were more than twice more likely to have a premature birth (OR: 2.20, 95% CI:1.66–2.91; p < .001, n = 3, Cases = 115, Controls = 875482) small for gestational age (SGA) births OR: 2.48, 95% CI: 1.37–4.51; p = .003, n = 2, Cases = 12, Controls = 14916 Low-birth weight baby OR: 3.04, 95% CI: 1.85–5.01; p < .001, n = 1, Cases = 17, Controls = 18844) neonatal death	

		OR: 0.85, 95% CI: 0.37–1.96; p = .70, n = 2, Cases = 5, Controls = 128,504), although this was not significant. Full-term birth AIH pregnancies were significantly less likely to have a full-term birth (OR: 0.32, 95% CI: 0.21–0.49; p < .001, n = 2, Cases = 201, Controls = 548,186) Still-birth Moreover, AIH pregnancies were over three-times more likely to have a stillbirth (OR: 2.89, 95% CI: 0.82–10.2; p = .10, n = 2, Cases = 2, Controls = 1975), but this did not reach statistical significance Congenital defect There were no differences between AIH and controls pregnancies in terms of congenital defect (OR: 1.07, 95% CI: 0.58–2.00; p = .83, n = 2, Cases = 11, Controls = 20294) **Effect of immunsuppression** Fetal outcomes associated with the use of immunosuppressive therapies were reported for stillbirths (OR: 0.61, 95% CI: 0.04–9.87; p = .73, n = 1, Cases = 1, Controls = 1) with cases from a single study, pre-term births (OR: 1.86, 95% CI: 0.92–3.77; p ¼ .08, n = 2, Cases = 32, Controls = 13), congenital births (OR: 0.88, 95% CI: 0.26–3.00; p = .84, n = 2, Cases = 6, Controls = 5), with no evidence of heterogeneity I2 = 0.00, p = .48, SGA births (OR: 0.80, 95% CI: 0.16–3.92; p = .78, n = 2, Cases = 8, Controls = 6. Cases refers to patients that received any immunosuppression during pregnancy whilst controls are AIH patients that did not receive any immunosuppression. **Effect of cirrhosis**	

		AIH pregnancies with cirrhosis had lower odds (OR: 0.77, 95% CI: 0.32–1.84; p = .56; n = 3, Cases = 17, Controls = 29) for premature birth. Cases refers to AIH patients with any degree of cirrhosis. The other variables assessed were miscarriage, termination, LSCS, pregnancy flare and post-partum flare and were all from a single study. The odds for pregnancy flare and post-partum flare in that study in AIH pregnancies with cirrhosis was significantly lower (OR: 0.17, 95% CI: 0.04–0.78, p = .02, n = 1, cases = 2, control = 13) and (OR: 0.31, 95% CI: 0.12–0.80, p = .02, n = 1, cases = 8, controls = 24) than non-cirrhotic AIH pregnancies. Author's Conclusion: This meta-analysis provides the first pooled evidence that autoimmune hepatitis is associated with a substantial increase in maternal Pre-pregnancy and gestational diabetes mellitus, and that AIH females are more likely to have premature births, small for gestational age (SGA) births, and low birth weight (LBW) babies and a substantial decrease in full term birth compared to normal controls. This data is important for clinicians managing these patients before, during and after pregnancy.	

Methodical Notes

Summary of Findings Result: Premature birth: OR 2.20 (1.66-2.91), p<0.001, three studies
LOW ⊕⊕⊖⊖ certainty of evidence.

Preterm birth: OR 1.86 (0.92-3.77)1, p=0.08, two studies.
VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ certainty of evidence.

Gestational DM: OR 2.84 (1.78-4.54), p<=0.001.
Pregnancies in AIH n=168, Total AIH pregnancies n=1106; Controls n= 1,295,990
LOW ⊕⊕⊖⊖ certainty of evidence.

Birth weight – LBW: OR 3.04 (1.85-5.01), p<0.001.
Pregnancies in AIH n=17 Total AIH pregnancies n=171; Controls n= 18,844
LOW ⊕⊕⊖⊖ certainty of evidence.

Miscarriage: OR: 1.24 (0.78–1.98), p=0.36
One study, cases = 28, controls = 213
LOW ⊕⊕⊖⊖ certainty of evidence.

Stillbirth: OR: 2.89 (0.82–10.2)1, p=0.10
cases = 2, controls = 1975
VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ certainty of evidence.

Congenital defects: OR: 1.07 (0.58–2.00), p=0.83
Cases = 11, controls = 20,294
LOW ⊕⊕⊖⊖ certainty of evidence.

Congenital births: OR: 0.88 (0.26–3.00)1, p=0.84
cases = 6, controls = 5
LOW ⊕⊕⊖⊖ certainty of evidence.

El Jamaly, H. et al. Primary biliary cholangitis in pregnancy: A systematic review with meta-analysis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 21. 218-225. 2022

Overall confidence/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Three critical flaws (items 2, 7 and 13), Two non-critical flaws (items 10 and 12) Overall quality of evidence: Low. Study type: Systematic review and Meta-Analysis Databases: Medline, Pubmed, Google Scholar, Embase and the ClinicalTrials.gov database. Search period: Inception up to February 2022	Population: female of any age group with at least one pregnancy with PBC Intervention: PBC pregnancies Comparison: Non-PBC pregnancies	Primary: comparison between PBC maternal all-cause mortality and neonatal mortality to the non-PBC pregnancies and the occurrence of common adverse neonatal outcomes. Secondary: prevalence associations of lifestyle and other medical comorbidities with PBC. Results: **Maternal outcomes** There were no reported maternal deaths or decompensated cirrhosis events occurring within pregnancy and up to 6 months post-partum.	Cohort studies: Trivedi et al., Cauldwell et al. Case-control studies: Floreani et al, Howell et al., Mantaka et al. Cross-sectional: Parikh-Patel et al., Corpechot et al, Gershwin et al, Lammert et al.

Inclusion Criteria: 1) immunological criteria [positive antimitochondrial antibody (AMA)] and any of histological (liver biopsy findings) or a cholestatic picture [elevated alkaline phosphatase (ALP)] with a chronic picture in the absence of other disease; 2) female of any age group with at least one pregnancy. Eligible study designs consisted of observational studies and case series, both published and non-published projects in the English language. Exclusion Criteria: studies with a pediatric population, case reports, post publication peer reviews, data pertaining to male subjects and studies with autoimmune hepatitis (AIH)/PBC overlap syndrome		Abortion Females with PBC had higher odds for abortion (OR = 1.50, 95% CI: 1.09- 2.07; P = 0.01; three studies) compared to the control group Gestational DM The odds of gestational diabetes mellitus (GDM) were higher in PBC patients (OR = 1.71, 95% CI: 0.28-10.39; P = 0.56; one study), but were not statistically significant. Form of delivery Pregnant females with PBC were significantly more likely to have a vaginal delivery (OR = 1.69, 95% CI: 1.33-2.14; P < 0.001; two studies) compared to the control group with low level of heterogeneity (I2 < 0.001%), and slightly less likely to undergo a caesarean section delivery (OR = 0.85, 95% CI: 0.68-1.06; P = 0.15; three studies) Pruritus Women with PBC had increased odds of pruritus or jaundice during pregnancy (OR = 3.37, 95% CI: 0.89-12.82; P = 0.075; three studies) compared to the control group with substantial evidence of heterogeneity (I 2 = 77.01%) Lifetime genital infection risk The odds for lifetime events of vaginal infections were higher in PBC patients without reaching significance (OR = 1.48, 95% CI: 0.80-2.74, P = 0.21; three studies) with a substantial degree of heterogeneity (I2 = 83.91%). The odds for lifetime events of pelvic inflammatory disease were also higher without reaching significance in the PBC group (OR = 1.23, 95% CI: 0.75-2.01; P = 0.41; two studies) **Fetal outcomes**	Case-series: Efe et al., Olsson et al.

		Fetal mortality Fetal mortality was notably elevated (OR = 21.68, 95% CI: 1.19-394.10; P = 0.04; one study whereby all events occurred with pregnancies that preceded a formal PBC diagnosis Miscarriage Pregnant females with PBC were significantly more likely to have a miscarriage (OR = 1.27, 95% CI: 1.02-1.58; P = 0.03; four studies) Congenital defects The odds for congenital defects were also lower (OR = 0.75, 95% CI: 0.21-2.72; P = 0.66; one study) Premature birth PBC patients had almost 50% increased odds of premature birth compared to the control population without reaching statistical significance (OR = 1.48, 95% CI: 0.84-2.60; P = 0.18; two studies) Author's Conclusion: This meta-analysis provides pooled evidence that a PBC pregnancy is associated with fetal morbidity and maternal lifestyle associations that may influence pregnancy outcomes. More studies are needed to establish disease associations that may directly affect pregnancy outcomes. These data are essential for clinicians managing these patients before, during or after pregnancy.	

Methodical Notes

Summary of Findings Result: Rate of prematurity OR: 1.48 (95% CI: 0.84-2.60; P = 0.18)
2 studies: 305 [PBC] & 501 [Control]
VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ certainty of evidence.

Pruritis during pregnancy: OR of pruritus or jaundice = 3.37, (95% CI: 0.89-12.82; P = 0.075)
3 studies: Cases = 72, Total size 390.

VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ certainty of evidence.

miscarriage: OR of miscarriage = 1.27, 95% CI: 1.02-1.58; P = 0.03)
4 studies: 205/596 [PBC], 319/1058 [Control]
VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ certainty of evidence.

teratogenicity: OR of congenital defects= 0.75, 95% CI: 0.21-2.72; P = 0.66;
one study: 126 PBC cases
VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ certainty of evidence.

Ferreira, Mtgb et al. Stent versus Balloon Dilation for the Treatment of Dominant Strictures in Primary Sclerosing Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Endosc. 54. 833-842. 2021

Overall confidence/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Two critical flaw (items 2, 11) and two non-critical flaws (items 10 and 12). Overall quality of evidence: Low. Study type: Systematic review and Meta-Analysis (1 RCT, 4 retrospective cohort studies) Databases: PubMed/ MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library and LILACS. Search period: Inception to December 2020 Inclusion Criteria: All comparative, retrospective and prospective observational studies, as well as randomized controlled trials, that involved patients with PSC were included. Inclusion criteria for the patients were a diagnosis of at least one dominant stricture in the intra- or extra-hepatic bile ducts, and a history of biliary stent placement (endoscopic or percutaneous) or balloon dilation	Population: Patients with PSC Intervention: Balloon dilatation Comparison: Stent placement	Primary: clinical efficacy, recurrence, cumulative recurrence-free rate, transplant rate, 5-year survival rate, mortality, total adverse events (including cholangitis, pancreatitis, perforation, and bleeding), progression to cholangiocarcinoma, pain, ascites, as well as the clinical indications for each procedure (jaundice, recurrent cholangitis, abdominal pain, pruritus, and fever). Secondary: / Results: 5 studies were included in the systematic review and meta-analysis. Of these, only one was a randomized clinical trial, while the others were retrospective cohort studies. Stent placement vs. balloon dilation of dominant strictures **Clinical efficacy:** Pooled analyses of these studies revealed no significant differences between balloon dilation and stent placement (RD, -0.13; 95% CI, -0.58 to 0.33; I2 =93%).	5 studies included: Kaya et al. 2001, Han et al. 2017. Navaneethan et al. 2015, Al-Lehini et al. 2010, Ponsioen et al. 2018

Exclusion Criteria: Studies that did not provide sufficient data for analysis of outcomes were excluded.		**Cumulative recurrence free rate** With regards to stricture recurrence, only one study reported this outcome, with similar but higher rates reported in the dilation group. **Transplant rates:** Two studies compared the transplant rates in a total of 259 patients, but reported no significant differences in the analyzed outcome (RD, -0.09; 95% CI, -0.19 to 0.01; I 2 =0%) **5-year survival rate:** Only one study compared the 5-year survival rate, and reported higher rates in the dilation group. **Mortality:** Mortality as a result of balloon dilation or stent placement was also reported in only one study, and demonstrated similar results. **Adverse events:** A total of three studies reported information on the total number of adverse events. Among the 206 patients included, balloon dilation associated with a significantly decreased rate of total adverse events (RD, -0.34; 95% CI, -0.45 to -0.23; I2 =61%). When stratified by the type of adverse event, only the rates of cholangitis/ bacteremia were significantly different, with four studies on 394 patients reporting a significantly lower rate among balloon dilation patients (RD, -0.19; 95% CI, -0.25 to -0.13; I2 =51%). No significant differences were reported in the development of post-procedure pancreatitis (RD, -0.08; 95% CI, -0.19 to 0.03; I2 =65%), perforation (RD, -0.01 95% CI -0.05 to 0.03; I2 =1%), or cholangiocarcinoma (RD, 0.00; 95% CI, -0.08 to 0.07;I2 =0%). Bleeding and pain were	

		complications that each appeared in only one study, rendering it impossible to meta-analyze such data. The rates of both complications, however, were higher in the stent group, thereby favoring the balloon dilation approach. **Clinical indications** With regards to the clinical indications for each procedure, recurrent cholangitis was more common in the balloon dilation cohort as compared to the stent placement group (RD, -0.20; 95% CI, -0.28 to -0.13; I2 =2%). No statistical differences in jaundice, abdominal pain or pruritus were reported in the two studies involving 259 patients. Author's Conclusion: Balloon dilation and stent placement demonstrated similar clinical efficacy in resolving the symptoms of cholestasis and dominant strictures among PSC patients. However, biliary stent placement appeared to increase the risk of total adverse events, specifically that of cholangitis/bacteremia.	

Methodical Notes

Summary of Findings Result:

Freedman, B. L. et al. Treatment of Overlap Syndromes in Autoimmune Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 9. . 2020

Overall confidence/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: One critical flaw (item 2) and three non-critical flaws (items 5, 6 and 10). Overall quality of evidence: Moderate. Study type: Systematic review and meta-analysis	Population: Treatment naive patient with AIH-PBC, AIH-PSC, PBC-PSC, AIH-PBC-PSC, AIC, or ASC Intervention: Two or more pharmacotherapies in human subjects for the first-line treatment of at least one of the following overlap syndromes: AIH-PBC, AIH-PSC,	Primary: symptomatic, biochemical, histologic, and transplant-free survival outcomes. Secondary: / Results: 28 studies were included in systematic review and 20 studies were included in the meta-analysis. All studies were observational cohort studies.	28 studies were included, see full text article.

(28 cohort studies) Databases: Cochrane Library, EMBASE, PubMed, and Web of Science Search period: inception through 30 September, 2019 Inclusion Criteria: Randomized trials and observational cohort studies were accepted, while case reports, case series, and review articles were not. Studies were required to compare two or more pharmacotherapies in human subjects for the first-line treatment of at least one of the following overlap syndromes: AIH-PBC, AIH-PSC, PBC-PSC, AIH-PBC-PSC, AIC, or ASC. Eligible studies also had to report clinical outcomes using at least one of the following parameters: Symptomatic improvement, biochemical improvement, improvement in histologic activity, non-progression of liver fibrosis, or transplant-free survival. Exclusion Criteria:	PBC-PSC, AIH-PBC-PSC, AIC, or ASC Comparison:	The systematic review comprised 20 studies pertaining to AIH-PBC, two pertaining to AIH-PSC, two pertaining to AIC, three pertaining to ASC, and one pertaining to both AIH-PBC and AIC. <u>AIH-PBC patients</u> When comparing combination therapy (UDCA + corticosteriods and/or antimetabolites) to UDCA in patients with AIH-PBC, no differences were seen in the rates of symptomatic improvement (RR = 0.75, 95% CI 0.25–2.22, p = 0.60, I2 = 79%), biochemical improvement (RR = 1.30, 95% CI 0.90–1.87, p = 0.16, I2 = 57%), non-progression of liver fibrosis (RR = 1.40, 95% CI 0.61–3.21, p = 0.42, I2 = 77%), or transplant-free survival (RR = 1.06, 95% CI 0.82–1.37, p = 0.65, I2 = 53%) <u>AIH-PSC patients</u> Although neither study was eligible for meta-analysis, Luth et al. and McNair et al. compared combination therapy to corticosteroids ± AZA for the treatment of AIH-PSC. Luth et al. followed 16 patients for a median of 144 months, and observed biochemical improvement in all six patients treated with combination therapy and nine of 10 patients treated with corticosteroids ± AZA. McNair et al. followed five patients for a median of 84 months, and observed symptomatic improvement in two of two patients treated with combination therapy and two of three patients treated with prednisolone + AZA. No biochemical improvement was observed in either treatment group. Histologic activity was improved in two of the three patients treated with prednisolone + AZA but unchanged in the one patient treated with combination therapy who underwent a second liver biopsy. No progression in liver fibrosis was seen in this patient, nor in two out	

		of the three patients treated with prednisolone + AZA. Aside from one patient in the prednisolone + AZA group who died from liver failure after six years of follow-up, all patients survived without need for liver transplantation. <u>AIC patients</u> When two studies comprised of 20 patients with AIC were meta-analyzed to compare corticosteroids ± AZA to UDCA alone, no difference was seen in the rate of biochemical improvement (RR = 0.59, 95% CI 0.16–2.17, p = 0.43, I2 = 0%) <u>ASC patients</u> When two studies comprised of 25 patients with ASC were meta-analyzed to compare combination therapy to UDCA alone, no differences in biochemical improvement (RR = 1.07, 95% CI 0.66–1.74, p = 0.78, I2 = 0%) or transplant-free survival (RR = 1.00, 95% CI 0.69–1.45, p = 1.00, I2 = 0%) were identified between the two treatment groups. Author's Conclusion: UDCA, immunosuppression, or a combination of both have been used as first line therapies for overlap syndromes in autoimmune liver disease, but evidence supporting one regimen over the others is sparse. Our systematic review and meta-analysis showed no clear differences in clinical outcomes between these treatment regimens in any of the examined overlap syndromes, although the quality of evidence was very low. While awaiting more definitive studies, providers should continue to rely	

		on professional society guidelines and expert opinion in the treatment of these rare diseases.	
Methodical Notes			
Summary of Findings Result:			

Khakoo, N. S. et al. Efficacy and Safety of Bezafibrate Alone or in Combination with Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary Cholangitis: Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. . . 2022

Overall confidence/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: One critical flaw (items 7), 2 non-critical flaws (items 10,12) Overall quality of evidence: MODERATE Study type: Systematic Review and Meta-Analysis (7 RCTs included) Databases: PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Scopus, ClinicalTrials.gov, and WHO ICTRP Search period: Inception until January 2020 Inclusion Criteria: Randomized controlled trials evaluat- ing a) combination therapy (BZF + UDCA) compared with UDCA monotherapy in patients with PBC and b) BZF monotherapy compared with UDCA monotherapy irrespec- tive of language, publication year, or publication status. We included studies of patients with a confirmed diagnosis of PBC according to the AASLD guidelines Exclusion Criteria: Studies that allowed for co-interventions, including colchicine, glucocorticoids, azathioprine, d-penicillamine, cyclosporine A, or methotrexate. For cross-over trials, only data from the first period of the trial was extracted. For the assessment of harms, we included observational prospective cohort studies with a minimum of ten participants.	Population: PBC patients. Intervention: Bezafibrate Comparison: Bezafibrate + UDCA	Primary: All- cause mortality Secondary: Liver-related complications, quality of life, pruritus, as well as mean change in biochemical markers including alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin (TB), gamma-glutamyl transferase (GGT), and immunoglobulin M (IgM) and rates of BZF discontinuation secondary to adverse effects Results: **All-cause mortality:** Bezaf vs Beza + UDCA risk difference 0.02; 95% CI − 0.06 to 0.0 **Biochemical improvement:** Bezaf + UDCA vs. Bezaf alone mean difference **Serum Alkaline Phosphatase** -159.04 (95%CI -186,45 to -131.62) **Serum Total Bilirubin** -0.19 (95%CI -0.19 to -0.04) **Serum GGT** -106.5 (95%CI -146.81 to -66.19) **Serum IgM** -0.17 (95%CI -0.65 to 0.32) **Adverse events not considered here, due to data from observational studies** Author's Conclusion: Use of BZF alone or in combination with UDCA improved liver biochemistries in patients with PBC, but its effect on mortality, liver-related complications or quality of life remains unknown.	7 RCTs included: Corpechot 2018, Honosuma 2015, Iwasaki 2008, Itakura 2004, Kanda 2003, Nakai 2000, Iwasaki 2008, Kurihara 2000.

Methodical Notes
Summary of Findings Result: Taken from the original article, for detailed judgement of GRAD quality of evidence, please see article. **All-cause mortality** 187 patients (5 RCTs): VERY LOW certainty of evidence **Serum Alkaline Phosphatase** 210 patients (6 RCTs): MODERATE certainty of evidence **Serum Total Bilirubin** 165 patients (4 RCTs): LOW certainty of evidence **Serum GGT** 161 patients (4 RCTs): LOW certainty of evidence **Serum IgM** 161 patients (4 RCTs): LOW certainty of evidence

Li, X. et al. Risk factors for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis. 53. 309-317. 2021

Overall confidence/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Two critical flaws (items 2 and 7), Two non-critical flaws (items 10 and 14) Overall quality of evidence: Moderate. Study type: Systematic review and meta-analysis Databases: EMBASE, PubMed and the Cochrane Library database Search period: from their establishment to January 2020. Inclusion Criteria: Original clinical research of randomized controlled trials (RCTs) or non-randomized controlled trials (non-RCTs) were included. Exclusion Criteria: studies that only included children, pregnant women and patients infected with human immunodeficiency virus (HIV) or	Population: We included any individual with a diagnosis of PBC who underwent liver transplantation for their condition. Occurrence of recurrent PBC was evaluated by protocol liver biopsies. Intervention: We included studies evaluating the risk factors for PBC recurrence after liver transplantation. Each study had to provide clinical data and information regarding risk factors for developing rPBC as well as characteristics of patients at transplantation. Comparison: /	Primary: rate of PBC recurrence Secondary: / Results: Our meta-analysis included 6 studies, which comprised 3184 patients (88.5% females) who underwent liver transplantation from 1982 to 2017, and of these patients, 935 (29.4%) developed PBC recurrence. **Use of Tacrolimus** Two studies including 1270 patients, evaluated tacrolimus as a risk factor for rPBC. Among those patients who developed rPBC (n = 354), use of tacrolimus was associated with higher risk of rPBC (HR = 2.45, 95% CI: 1.93–3.11, P < 0.001) without heterogeneity (I2 = 0%) (**Preventive UDCA** Two studies, including 1031 patients, evaluated preventive UDCA as a risk factor for rPBC. The meta-analysis displayed a pooled HR of 0.41 (95% CI: 0.30–0.56, P < 0.001) without heterogeneity (I 2 = 0%)	For preventive UDCA treatment: Bosch 2015, Corpechot 209

other immunodeficiency diseases; (2) publication type was correspondence, case reports or review articles; and (3) studies in which there was unavailable or insufficient data for analysis.		The pooled results in the meta-analysis showed that the use of mycophenolate mofetil, azathioprine, corticosteroid and steroid was not significantly associated with an increased risk of developing rPBC. Heterogeneity of these studies was from moderate to high (I 2 = 0–82%). **Multivariate analyses** When the meta-analysis mainly included HR data from the multivariate analysis, data pooled by meta-analysis identified that the risk of developing rPBC was statistically and significantly associated with two factors. Among immunosuppression medications, only tacrolimus and preventive UDCA were significantly associated with the risk of rPBC. Two studies, including 1656 patients, evaluated tacrolimus as a risk factor for rPBC. The meta-analysis displayed a pooled HR of 2.62 (95% CI: 1.35–5.09, P = 0.004) with moderate heterogeneity (I 2 = 54%). Five studies [12-15,21] described the influence of preventive UDCA on rPBC. Among these studies, three [12,14,15] could not be included in the meta-analysis due to lack of sufficient information. Two studies, including 870 patients, evaluated preventive UDCA as a risk factor for rPBC. The pooled results in the meta-analysis found that the use of preventive UDCA was significantly associated with reduced risk of PBC recurrence. The meta-analysis displayed a pooled HR of 0.40 (95% CI: 0.28–0.57, P < 0.001) without heterogeneity (I 2 = 0%) Author's Conclusion: The use of tacrolimus is associated with an increased risk of PBC recurrence. Preventive UDCA after LT for PBC can help to prevent disease recurrence	

Methodical Notes
Summary of Findings Result: **Recurrence of PBC:** HR: 0.41 [0.30, 0.56] n = 1031 patients LOW ⨁⨁⊖⊖ certainty of evidence.

Liu, X. et al. Efficacy and safety of immune-modulating therapy for primary sclerosing cholangitis: A systematic review and meta-analysis. Pharmacol Ther. 237. 108163. 2022

Overall confidence/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Overall confidence in the results of the review: Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Three critical flaws (items 2, 7 and 11), Two non-critical flaws (items 10 and 12) Overall quality of evidence: Low. Study type: Systematic review and Meta-Analysis Databases: PubMed and Embase Search period: Inception up to 20 July 2021 Inclusion Criteria: We included articles reporting original data from open-labelled observational studies (both prospective and retrospective) and randomized controlled trials (RCTs) with participants with PSC, irrespective of method of diagnosis, presence of symptoms or whether PSC was associated with IBD, whether previously undergoing liver transplantation. Exclusion Criteria: We excluded studies in which participants were children (aged <18 years). . Reviews, case reports or case series and studies not investigating treatment of PSC with immune modulators were removed at this stage.	Population: Patients with PSC ≥18 years Intervention: Immune-modulating therapy Comparison: Placebo, head-to-head comparison, no treatment	Primary: change from baseline in ALP, AST and total serum bilirubin level after treatment Secondary: drug related AEs leading to discontinuation of treatment and incidence rates of liver transplantation or death. Results: Changes from baseline of ALP, AST and total bilirubin level after treatment (studies with placebo as comparison) In four studies reporting placebo effects no significant changes on ALP, AST and total bilirubin level were observed. Change in alkaline phosphatase (ALP) after immunomodulatory therapy in PSC patients (all comparison groups) Standardized mean difference (SMD) -0.307 (95% CI -0.489 to -0.126), p = 0.001 Change in aspartate aminotransferase (AST) after immunomodulatory therapy in PSC patients (all comparison groups): Standardized mean difference (SMD) -0.164 (95% CI -0.374 to 0.046), p = 0.125 Change in total bilirubin after immunomodulatory therapy in PSC patients (all comparison groups): Standardized mean difference (SMD) 0.082 (95% CI -0.054 to 0.218), p = 0.237	21 studies included: RCT: Hommes 2008, Larusso 1988, Knox 1994, Olsson 1995, Sterling 2004, Hoogstraten 2000 Observational studies: Epstein 2004, Angulo 2000, Bharucha 2000, Knox 1991, Lindor 1991, Lindor 1996, Talwalkar 2005, Talwalkar 2007, van Thiel 1995, Caron 2019, Christensen 2018, Hedin 2020, Lynch 2020, Tse 2018, Navaneethan 2012

		Subgroup analyses: Treatment with immunosuppressant (MMF, MTX, tacrolimus) Treatment with immunosuppressants significantly reduced ALP (p = 0.000; SMD = −0.811; 95% CI [−1.108, −0.514]; I 2 = 51.5) and AST (p = 0.000; SMD = −0.711; 95% CI [−1.074, −0.348]; I 2= 55.5) level, but had no statistically significant effect on serum total bilirubin level (p = 0.315; SMD = −0.142; 95% CI [−0.419, 0.135]; I 2 = 49.3). Treatment with glucocorticoids Treatment with glucocorticoids only moderately but significantly reduced ALP level (p= 0.007; SMD = -0.441; 95% CI [−0.761, −0.121];I 2= 0.00) with no effects on either AST (p = 0.945; SMD = 0.016; 95% CI [−0.438, 0.470]; I 2 = 77.3) or total bilirubin level (p = 0.842; SMD = 0.029; 95% CI [−0.257, 0.315]; I 2 = 22.5). Treatment with TNF alpha inhibitors (adalimumab, etanercept, infliximab), vedolizumab and other immunomodulators (penicillamine, pentoxofylline, colchicine) None of ALP, AST and total bilirubin was affected by the treatment of all other drugs Adverse events: The pooled incidence of severe AEs leading to treatment discontinuation was 16.1% (95% CI [13.2%, 19.5%]) using the fixed-effects model (p = 0.09, I 2 = 32.5. Subgroup analysis indicated that glucocorticoids had the highest safety with lowest incidence of severe AEs (6.1%, 95% CI [1.8%, 18.8%]) and	

		immunosuppressants showed highest toxicity with highest incidence of severe AEs (24.9%, 95%CI [16.4%, 35.9%]). Eleven out of 21 studies reported mortality or liver transplantation rate during following up period in 398 PSC patients. The pooled incidence was 13.3% with 95% CI of 9.8% to 17.7%. Author's Conclusion: In conclusion, immunemodulating therapies could improve the prognostic marker of cholestasis (ALP level) in patients with PSC, especially in those of worse liver function. These findings suggest patients with high baseline level of ALP (>420 U/L) and AST (>80 U/L) respond better to immune-modulating therapy compared to those with low level of ALP and AST. Future RCTs would be needed to include different dosing regimens, a longer treatment duration and followup period, and patients stratified by liver function to obtain solid conclusion	

Methodical Notes

Summary of Findings Result: Change in ALP: summary aggregate see results section.
MODERATE (⊕⊕⊕⊖) certainty of evidence.

Change in AST: summary aggregate see results section.
MODERATE (⊕⊕⊕⊖) certainty of evidence.

Change in total bilirubin: summary aggregate see results section.
MODERATE (⊕⊕⊕⊖) certainty of evidence.

Death / Liver transplantation: summary aggregate see results section.
MODERATE (⊕⊕⊕⊖) certainty of evidence.

Adverse events: summary aggregate see results section.
MODERATE (⊕⊕⊕⊖) certainty of evidence.

Pedersen, M. R. et al. Ursodeoxycholic Acid Decreases Incidence of Primary Biliary Cholangitis and Biliary Complications After Liver Transplantation: A Meta-Analysis. Liver Transpl. 27. 866-875. 2021

Overall confidence/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Two critical flaws (items 2, 7) and thre non-critical flaws (items 5, 10 16). Overall quality of evidence: Moderate. Study type: Systematic review and meta-analysis (1 RCT, 14 cohort studies) Databases: PubMed, Embase Search period: January 1990 to December 2018 Inclusion Criteria: All studies had to include a cohort of adult patients who received an LT and had delineation of outcomes based on the use of UDCA. When used, UDCA was required to be used prophylactically after transplant, meaning that it was prompted by clinical, biochemical, or imaging abnormalities. Exclusion Criteria: -	Population: 1.LT patients, 2. patients who underwent LT for PBC. Intervention: UDCA Comparison:	Primary: 1. Biliary Cholangitis BC, sludge/stones or biliary strictures 2. Rate of occurrence Secondary: 1. Sludge/stones or biliary strictures Results: **Recurrence rate:** Patients transplanted for PBC, the rate of rPBC was lower with the prophylactic use of UDCA (IR 16.7%; 95% CI, 0.114%-22.0%; I2 = 36.1%) compared with not using prophylactic UDCA (IR 23.1%; 95% CI, 16.9%-29.3%; I2 = 86.7%). **BC:** UDCA was associated with decreased odds of BCs (OR, 0.70; 95% confidence interval [CI], 0.52-0.93; P = 0.01) and biliary stones and sludge (OR, 0.49; 95% CI, 0.24-0.77; P = 0.004). **biliary stones and sludge** UDCA was associated with decreased odds of biliary stones and sludge (OR, 0.49; 95% CI, 0.24-0.77; P = 0.004). Author's Conclusion: UDCA use after LT could be considered in all LT recipients to reduce the odds of BC and may be particularly beneficial for patients	15 studies included (1 RCT, 14 cohort studies): Pedersen et al, Spier et al, Wang et al, Kogiso et al, Bosch et al, Jacob et al, Manousou et al, Montano-Loza et al, Charatcharoenwitthaya et al, Guy et al, Neuberger et al, Sanchez et al, Khettry et al, Levitsky et al, Sebagh et al,

		transplanted for PBC by reducing the incidence of rPBC.	

Methodical Notes

Summary of Findings Result:

Satiya, J. et al. Diagnostic yield of magnetic resonance imaging for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: a meta-analysis. Clin Exp Hepatol. 6. 35-41. 2020

Overall confidence/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool: Two critical (items 2,7) and 5 non-critical flaws (items 3,6,8,10,14) were identified **Overall quality: moderate** Study type: Databases: Search period: Inclusion Criteria: Exclusion Criteria:	Intervention: Comparison:	Primary: Secondary: Results: Author's Conclusion:	

Methodical Notes

Summary of Findings Result:

Shen, N. et al. Fibrates for the treatment of pruritus in primary biliary cholangitis: a systematic review and meta-analysis. Ann Palliat Med. 10. 7697-7705. 2021

Overall confidence/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews Four critical (items 2, 7, 13, 15) and five non-critical flaws (items 5, 6, 10, 12, 14). Overall quality of evidence: **Critically low** Study type: Systematic review and meta-analysis 7 studies (2 RCTs and 5 prospective cohort studies)	Population: Patients with PBC Intervention: Fibrates Comparison: Placebo/no treatment	Primary: Pruritus symptoms Secondary: - Results: **Pruritus:** Treatment with fibrates significantly improved pruritus symptoms in patients with PBC [relative risk (RR) =6.52, 95% confidence interval (CI): 3.26–13.06, P<0.00001]. **Subgroup analysis**	7 studies included: (2 RCTs and 5 prospective cohort studies) Kanda 2003, Levy 2011, Han 2012, Lens 2014, Cheung 2016, Reig 2018, Corpechot 2018.

Databases: PubMed, Google Scholar, and Cochrane Library Search period: Inception up to December 2020 Inclusion Criteria: (I) randomized controlled trials (RCTs) or prospective studies; (II) articles comparing the efficacy of fibrates with placebo/no treatment for pruritus in patients with PBC; (III) English language publications; and (IV) human participants Exclusion Criteria: Cross-over experiments, redundant publications including duplicates, and trials not focusing on pruritus in the main results were excluded.		In comparison with fenofibrate (RR =5.34, 95% CI: 0.88–32.62, P=0.07), bezafibrate (RR =25.87, 95% CI: 7.93–84.42, P<0.00001) was more effective in improving pruritic symptoms in patients with PBC. Bezafibrate was also superior to fenofibrate in reducing the degree of pruritus in patients (mean difference =3.36, 95% CI: 2.62–4.09, P=0.05, I2=73%). Author's Conclusion: Fibrates can significantly improve pruritus symptoms in patients with PBC but only in a subset of patients. Further studies are needed to elucidate the pathophysiological mechanisms underlying the effect of fibrates on pruritus in PBC, and thus guide future treatment regimens.	

Methodical Notes

Summary of Findings Result:

Si, T. et al. Systematic review with meta-analysis: outcomes of pregnancy in patients with autoimmune hepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 55. 1368-1378. 2022

Overall confidence/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews Two critical flaws (items 7, 13) and 4 non-critical flaws (items 5, 10, 12, 14) Overall quality: Low Study type: Systematic review and meta-analysis: 26 studies (12 observational studies in the meta-analysis) Databases: PubMed, Embase, Cochrane Library and Science Citation Index Expanded Search period: Inception - 28 August 2021 Inclusion Criteria: (1) patients: pregnant women	Population: pregnant women including both natural and assisted pregnanc Intervention: AIH exposure Comparison: Non-AIH exposure	Primary: laboratory test of liver function, flare/loss of biochemical remission of AIH, pregnancy outcome such as the need for caesarean section, pre-term delivery, congenital malformation, stillbirth, mortality of mothers and infants as well as post-operative complications. Secondary: - Results: **Pre-term birth:** In population-based comparison, pre-term birth (RR = 2.45, 95% CI = [1.66, 3.62]) also occurred more often in AIH patients compared with the general population. **Gestational diabetes** AIH vs non AIH: AIH patients had a higher risk of	12 studies included in the meta-analysis: Roseli 2012, Westbrook 2012, Izumi 2003, Braga 2016, Deboara 2009, Llovet 2019, Schramm 2006, Lisbet 2018, Stokkeland 2016, Wang 2021,

with AIH, including both natural and assisted pregnancy; (2) type of studies: Clinical trials (randomised or non-randomised trials), comparative observational studies (eg cohort or case–control studies), single-arm cohort studies, case series and case reports. Both prospective and retrospective were eligible; (3) outcomes: reported primary outcomes contain at least one of the following items: laboratory test of liver function, flare/loss of biochemical remission of AIH, pregnancy outcome such as the need for caesarean section, pre-term delivery, congenital malformation, stillbirth, mortality of mothers and infants as well as post-operative complications and (4) the language of the published literature was limited to English only Exclusion Criteria: (1) patients with no clear diagnosis of AIH; (2) patients with AIH and primary biliary cholangitis (PBC) overlapping syndrome; (3) for single-centre series with repeated publication or overlapping cases, we kept the research manuscript which had more comprehensive data and (4) letters, editorials, expert opinions and reviews were excluded to ensure only original data were used.		experiencing gestational diabetes mellitus (RR = 2.79, 95% CI = [1.54, 5.07], p = 0.0008), no difference was found in the incidence of maternal death (RR = 10.34, 95% CI = [0.65, 165.33], p = 0.1), pre-eclampsia (RR = 1.02, 95% CI = [0.51, 2.05], p = 0.95) and gestational hypertension (RR = 1.03, 95% CI = [0.26, 4.08], p = 0.97) Author's Conclusion: Successful pregnancy is a reasonable expectation in AIH. However, hepatic biochemistry should be monitored closely in both the puerperium and the post-partum period. Though some patients may present higher risk, with carefully selected therapeutic manipulation and multi-disciplinary care, the majority of mothers and infants should achieve uneventful outcomes.	

Methodical Notes
Summary of Findings Result:

Xu, C. et al. Efficacy and safety of pharmacological interventions for pruritus in primary biliary cholangitis: A systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol. 13. 835991. 2022

Overall confidence/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: 2 critical flaws (items 4, 7), 2 non-critical flaws	Population: 23 RCTs including 2194 PBC patients.	Primary: pruritus relief rate Secondary: Serum alkaline phosphatase and γ- glutamyl transpeptidase,	23 RCTs included: Hiroshi 1990, Poupon 1991, Matti 1995, Albert Parés 2000, Jenny Heathcote 1994, Battezatti 1993,

(items 10, 12) Overall quality of evidence: LOW Study type: Systematic review and meta-analysis of 23 RCTs. Databases: PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, and ClinicalTrials.gov. Search period: Inception up to June 2021. Inclusion Criteria: (1) The study was a randomized controlled trial (RCT). (2) The diagnosis of PBC was based on at least two of the following: the presence of anti-mitochondrial antibody (AMA), cholestasis with an elevation of ALP activity, histopathologic evidence of nonsuppurative cholangitis and destruction of small or medium-sized bile ducts, and patients of primary biliary cholangitis with persistent pruritus (course of disease≥3 months). (3) All pharmacological interventions related to the treatment of pruritus in PBC. (4) Outcomes related to the efficacy and safety of pruritus in PBC Exclusion Criteria: (1) The interventions are not suitable (more than three interventions or the study interventions beyond our study). (2) PBC associated with other underlying diseases. (3) Unavailable data (there is no data we need in the study). (4) Absence of a clear basic information about the study subjects. (5) Duplicate publications. (6) Studies with ambiguous diagnostic criteria.	Intervention: UDCA, Rifampicin, OCA, Bezafibrate, cholestyramine, Comparison: Standard of care, none, continuation, none detailed.	Adverse events Results: **Pruritus** **UDCA with or without cholestyramine vs. placebo (8 studies):** pruritus relief (RR = 1.85, 95%CI (1.40, 2.45), p < 0.001, I 2 = 0.0%), had a significant difference in relieving pruritus. **UDCA + cholestyramine vs. placebo (2 studies):** itching score reduction (SMD = −1.78, 95% CI (−2.26, −1.29), p < 0.001, I2 = 64%), high heterogeneity (p = 0.095, I 2 = 64.0%) **Adverse events:** Bezafibrate (2 studies, mixed comparison placebo, UDCA without bezafibrate) OR = 0.99 95% CI (0.56, 1.74), p = 0.967). heterogeneity was low, (p = 0.504, I2 = 0.0%). Author's Conclusion: UDCA, methotrexate and GSK2330672 may relieve itching in patients with PBC, but there is a lack of robust evidence to support their effect on ALP or γ-GGT. Due to the heterogeneity in the published studies, based on the present review, we cannot explicitly recommend any specific drug for the treatment of PBC-related pruritus.	Poupon 1990, Lindor 1994, Bachs 1989, Podesta 1991, Hegade 2017, Mayo 2019, Nevens 2016, Kowdley 2018, Hirschfield 2014, Corpechot 2018, Kanda 2003, Mayo 2018, Jones 2017, A European Multi--centre Study Group 1993, Wiesner 1990, Almasio 2000, Hendrickse 1999.

Methodical Notes
Summary of Findings Result: The overall certainty of evidence was graded as low for outcome improvement of pruritus (RR 1.85, (95%CI 1.40)). The overall certainty of evidence was graded as moderate for outcome Itching score reduction (SMD −1.78, (95% CI −2.26, −1.29)). The overall certainty of evidence was graded as very high for outcome adverse events (OR 0.99 95% CI (0.56, 1.74)).

Zhang, C. et al. The efficacy and safety of different doses of glucocorticoid for autoimmune hepatitis: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 98. e18313. 2019

Overall confidence/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: 2 critical flaws (items 7 and 9), 1 non-critical flaws (item 10) Overall quality of evidence: LOW Study type: Systematic review and Meta-Analysis Databases: Medline, Embase, and Cochrane Library Search period: Inception to January 16th, 2019 Inclusion Criteria: (1) The type of study was either cohort study or randomized controlled study. (2) Participants were patients with definite	Population: Patient with AIH Intervention: High dose glucocorticoid or glucocorticoid combined with azathioprine. Glucocorticoid 60mg/d or 1mg/kg/d was defined as high dose Comparison: Low dose glucocorticoid or glucocorticoid combined with azathioprine. Glucocorticoid 40 to 50 mg/d or 0.5mg/d was defined as low dose	Primary: biochemical remission which mean normalization of hepatic enzymes, mainly aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase (ALT). Secondary: liver transplantation or death, and adverse events of glucocorticoid. Results: **Biochemical remission** The combined biochemical remission rate was 0.75 (95% CI 0.70, 0.79) High dose group: 0.79 (95% CI 0.72, 0.85), p <0.001 Low dose group: 0.72 (95% CI 0.65, 0.78), p <0.001 **Liver transplantation and death** The combined endpoint events (liver transplantation and death) rate was 0.01 (95% CI 0.01, 0.02) High dose group: 0.03 (95% CI 0.02, 0.04) Low dose group: 0.01 (95% CI 0.00, 0.01) **Adverse events** The combined adverse events incidence of glucocorticoid was 0.41 (95% CI 0.28, 0.53) High dose group 0.42 [95% CI 0.30, 0.53] Low dose group: 0.39 [95% CI 0.15, 0.63]	25 studies (3305 patients) included: Observational studies: Porta, G 2018, Buechter, M 2018, Rodrigues, AT 2016, Jimenez, RC, 2013, Delgado, JS 2013, Dehghani, SM 2013, Vitfell, PJ 2012, Landeira, G 2012, Yeoman, AD 2011, Saadah, OI 2001, Joshita, S 2018, Wang, Z 2017, Ngu, JH 2013, Yoshizawa, K 2012, Yokokawa, J 2011, Yasui, S 2011, Hoeroldt, B 2011, Werner, M 2010, Miyake, Y 2006, Floreani, A 2006, Seela, S 2005, Takenami, T 2001 RCT: Eduardo, LC 2015, Woynarowski, M 2013, Manns, MP 2010

diagnosis of AIH. (3) Treatment with glucocorticoid or glucocorticoid combined with azathioprine. Exclusion Criteria: (1) Patients with overlap syndrome, (2) Patients with recurrent AIH after liver transplantation. (3) Reviews, editorials, letters, guidelines, and protocols were excluded. (4) Language was limited in English.		Although there are different side effects, such as weight gain, fullmoon face, heavy pigmentation, peptic ulcer, and other symptoms like Cushing syndrome, these are tolerable to patients without obvious discomfort. But there are also serious complications, such as cryptococcal meningitis and aseptic necrosis of hip joint in 1 patient each in Seela et al. study and intracerebral hemorrhage and femoral head necrosis in Yoshizawa et al. study. Author's Conclusion: For autoimmune hepatitis patients, 60mg/d or 1mg/kg/d of glucocorticoid gives higher biochemical remission rate and higher incidence of endpoint events and adverse events.	

Methodical Notes

Summary of Findings Result: Biochemical remission rate: High dose group (60mg/d or 1mg/kg/d) 0.79 (0.72 to 0.85), 10 studies (1585 participants)
VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ certainty of evidence

Biochemical remission rate: Low dose group (40 to 50 mg/d or 0.5mg/d) 0.72 (0.65 to 0.78), 15 studies (1720 participants)
VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ certainty of evidence

Death / liver transplantation: High dose group (60mg/d or 1mg/kg/d) 0.03 (95% CI 0.02, 0.04), 10 studies (1585 participants)
VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ certainty of evidence

Death / liver transplantation: Low dose group (40 to 50 mg/d or 0.5mg/d) 0.01 (95% CI 0.00, 0.01), 15 studies (1720 participants)
VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ certainty of evidence

Adverse events: High dose group (60mg/d or 1mg/kg/d) 0.42 (0.30 to 0.53), 10 studies (1585 participants)
VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ certainty of evidence

Adverse events: Low dose group (40 to 50 mg/d or 0.5mg/d) 0.39 (0.15 to 0.63), 15 studies (1720 participants)
VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ certainty of evidence

Schlüsselfrage:

PICO 1.1 PBC Diagnostik

Population: PBC patient
Intervention: Detection of ANA with few nuclear dots pattern (confirmed by sp100 ELISA)
Comparison: Detection of AMA
Outcome: Sensitivity and specificity for the diagnosis of PBC

Inhalt: *5 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Bauer, A. 2013		Prospective diagnostic study.
Bauer, A. 2021	n/a	Prospective diagnostic study.
Hu, S. L. 2014	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: One critical flaw (item 2), two non-critical flaws (items 3 and 10) Overall quality of evidence: Moderate Items 2 (protocol) was not taken into account, because it wasn't a requirement in the past.	SR and META of diagnostic studies (31 studies included); 25 studies on gp210 and 21 on sp100
McLean, F. 2013		Prospective diagnostic study
Zhang, Q. 2019	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Two critical flaws (items 2 and 7), one non-critical flaws (items 10) Overall quality of evidence: High Items 2 (protocol) and 7 (excluded studies) were not taken into account, because it was not commen before.	SR and META (11 included studies)

AMSTAR 2: Systematic Reviews: *2 Bewertung(en)*

Hu, S. L. et al. Meta-analysis assessment of GP210 and SP100 for the diagnosis of primary biliary cirrhosis. PLoS One. 9. e101916. 2014			
Overall confidence/Study Types	**P - I - C**	**Outcomes/Results**	**Literature References**
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: One critical flaw (item 2), two non-critical flaws (items 3 and 10)	Population: Patients with PBC Intervention: GP210, SP100	Primary: Diagnostic accuracy Secondary: - Results: 25 studies on GP210 involved a total of 2,806 PBC patients	- Milkiewicz P (2009) Clin Gastroenterol Hepatol. - Nakamura M (2005) J Hepatol.

Overall quality of evidence: Moderate Items 2 (protocol) was not taken into account, because it wasn't a requirement in the past. Study type: SR and META of diagnostic studies (31 studies included); 25 studies on gp210 and 21 on sp100 Databases: Chinese National Knowledge Infrastructure, the Technology of Chongqing, WANFANG data, the Cochrane Library, and MEDLINE. Search period: n.s. Inclusion Criteria: (i) assessed the diagnostic accuracy of the GP210 or SP100 test on PBC in full-text articles; (ii) presented sensitivity and specificity or sufficient information to construct two-by-two tables; (iii) where data sets overlapped or were duplicated, only the largest sample size of patients or the most recent information was included. Exclusion Criteria: Studies not published in English or Chinese.	Comparison:	and 7,494 controls. 56% (14 of 25) using immunoblotting and 48% (12 of 25) with the ELISA method. 21 studies on SP100 and compromised a total of 2,140 cases and 6,976 controls. 47.6% (10 of 21) using immunoblotting and 52.4% (11 of 21) with the ELISA method. All studies were of high quality. Pooled analysis: **GP210 (in diagnosis of PBC):** DOR, 24.854 (11.957–51.660); sensitivity, 0.272(0.257–0.288); specificity, 0.985 (0.982–0.988); positive likelihood (+LR) 17.874 (8.706–36.696); negative likelihood (2LR) 0.747 (0.696–0.802). **SP100 (in diagnosis of PBC):** DOR, 9.133 (4.739–17.600); sensitivity, 0.231 (0.213–0.249); specificity, 0.977 (0.973–0.981); positive likelihood (+LR) 7.205 (3.884–13.366); negative likelihood (2LR) 0.805 (0.757–0.855). Little difference was found in the sensitivity of GP210 in our stratified analyses of regions. The sensitivity was highest in Asians (32.4%), followed by Europeans (29%), and then in North Americans (15.7%). Different geographical area and selection of cases according to genetic and environmental factors might explain the discrepancy. AMA combined with GP210 or SP100 (6 studies): Combined analysis of AMA -sensitivity with GP210- or SP100-sensitivity increased values compared to one biomarker alone (see table 3). Stratified analyses of the included studies about methods. **ELISA (pooled) GP210**	- Xiao H (2012) Beijing Da Xue Xue Bao. - Shao J (2005) World Chinese Journal of Digestology. - Sternsdorf T (1995) Scand J Immunol. - Saito H (2012) Fukushima J Med Sci. - Muratori P (2003) Am J Gastroenterol. - Nakamura M (2007) Hepatology. - Itoh S (1998) J Gastroenterol. - Tang YM (2011) J Clin Hepatol. - Lu JX (2011) China Tropical Medicine. - Liu Y (2009) Chines Journal of Clinical Laboratory Science. - Peng WH (2012) Shandong Medical Journal. - Stinton LM (2011) Clin Exp Immunol. - Imura-Kumada S (2012) Mod Rheumatol. - Hu C, Deng C (2011) Dig Dis Sci. - Assassi S (2009) J Rheumatol. - Du HH, (2013) Chinese Journal of Liver Diseases. - Wu J (2012) China Journal of Modern

		DOR 30.862 (16.223–58.709) sensitivity 0.273 (0.252–0.295) specificity 0.990 (0.987–0.993) LR+ 21.557 LR- 0.748 **ELISA (pooled) SP100** DOR 8.049 (3.645–17.777) sensitivity 0.238 (0.215–0.261) specificity 0.974 (0.968–0.978) LR+ 6.183 LR- 0.779 **IB GP210 (pooled)** DOR 22.002 (7.000–69.152) sensitivity 0.271 (0.248–0.296) specificity 0.979 (0.974–0.984) LR+ 15.259 LR- 0.745 **IB SP100 (pooled)** DOR 11.259 (3.290–38.527) sensitivity 0.219 (0.190–0.249) specificity 0.982 (0.977–0.987) LR + 9.313 LR - 0.827 Author's Conclusion: In conclusion, GP210 and SP100 are serviceable as diagnostic markers, especially in patients with PBC negative for AMA. An ideal biomarker should have superior sensitivity and specificity, and for GP210 and SP100 this is insufficient. However, determining PBC diagnoses and prognoses remain challenging. AMA is highly sensitive, and GP210 and SP100 are extremely specific for PBC. It is necessary to combine AMA and the GP210 and/or SP100 antibodies to decrease the misdiagnosis rate in clinical applications.	Medicine. - Bogdanos DP (2003) Dig Liver Dis. - Granito A (2010) Am J Gastroenterol. - Tartakovsky F (1995) Hepatology. - Szostecki C (1990) J Immunol. - Bandin O (1996) Hepatology. - Kinoshita H (1999) Liver. - Wesierska-Gadek J (1996) Hum Antibodies Hybridomas. - Miyachi K (2003) J Autoimmun. - Bauer A (2007) J Clin Lab Anal. - Gao L (2008) Clin Exp Med. - Nickowitz RE (1994) Gastroenterology. - Lozano F (1988) Hepatology.

Methodical Notes

Summary of Findings Result: Summary of Findings Result:
The overall certainty of evidence was graded as low for outcome diagnostic accuracy for of SP100 in PBC patients.

The overall certainty of evidence was graded as low for outcome diagnostic accuracy for of SP100 in PBC patients detected by ELISA.

The overall certainty of evidence was graded as low for outcome diagnostic accuracy for of SP100 in PBC patients detected by IB.

Zhang, Q. et al. Meta-Analysis of Antinuclear Antibodies in the Diagnosis of Antimitochondrial Antibody-Negative Primary Biliary Cholangitis. Gastroenterol Res Pract. 2019. 8959103. 2019

Overall confidence/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Two critical flaws (items 2 and 7), one non-critical flaws (items 10) Overall quality of evidence: High Items 2 (protocol) and 7 (excluded studies) were not taken into account, because it was not commen before. Study type: SR and META (11 included studies) Databases: PubMed, MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Library Search period: Jan. 1950 to Mar. 2019 Inclusion Criteria: (i) assessed the diagnostic accuracy of the ANA tests among AMA-negative PBC patients and controls; (ii) full-text articles; (iii) showed sufficient information of true positive (TP), false positive (FP), false negative (FN), and true negative (TN) numbers to calculate sensitivity and specificity; and (iv) the publication language should be in either English or Chinese. Exclusion Criteria: (i) review articles, case reports, and letters;	Population: AMA-negative PBC Patients Intervention: ANAs (including anti-gp210 and anti-sp100) Comparison: Reference test: AMA	Primary: diagnostic accuracy of the ANA tests Secondary: diagnostic accuracy of the ANA tests in AMA positive PBC patients Results: 11 studies with 400 AMA-negative PBC patients and 6217 control subjects were included for final analysis. There were 7 studies that tested both anti-sp100 and anti-gp210. Anti-sp100 was additionally tested in 1 study with PML and anti-sp140. **Diagnostic accuracy of ANAs**(pooled; random-effects models): sensitivity 27% (95% CI: 20%, 35%) and specificity 98% (95% CI: 97%, 99%). **Subgroup (pooled) for Anti-gp210 and Anti-sp100:** anti-gp210, sensitivity 23% (95% CI: 13%, 37%) and specificity 99% (95% CI: 97%, 100%), anti-sp100, sensitivity 25% (95% CI: 13%, 43%) specificity 97% (95% CI: 93%, 98%), The AUSROC curves for antigp210 and anti-sp100 were 0.81 (95% CI: 0.77, 0.84) and 0.84 (95% CI: 0.81, 0.87), respectively. **Analysis Compared with AMA-Positive PBC**	- Muratori P. 2003, The American Journal of Gastroenterology. - Bizzaro N. 2012, Clinical Reviews in Allergy & Immunology. - Comay D. 2000, Digestive Diseases and Sciences. - Granito A. 2006, Alimentary Pharmacology and Therapeutics. - Granito A. 2010, American Journal of Gastroenterology. - Hu C. 2011, Digestive Diseases and Sciences. - Invernizzi P. 1998, Clinical and Experimental Immunology. - Milkiewicz P. 2009, Clinical Gastroenterology and Hepatology. - Norman G.L. 2015, Liver International. - Saito H. 2012, Fukushima Journal of Medical Science. - Xiao H. 2012, Journal of Peking University (Health sciences).

(ii) lack of sufficient data; and (iii) articles without an abstract		**(pooled):** sensitivity of anti-gp210 27% (21%, 36%) sensitivity of anti-sp100 24% (19%, 29%), respectively. Results showed that anti-gp210 and anti-sp100 may be independent from AMA status. Author's Conclusion: In conclusion, ANAs including anti-gp210 and anti-sp100 exhibited very high specificity but low sensitivity for the diagnosis of AMA-negative PBC, which therefore could be used as reliable biomarkers to reduce the necessity of liver histology.	

Methodical Notes

Summary of Findings Result: **Diagnostic accuracy SP100**
Sensitivity 25% (95% CI: 13%, 43%), Specificity 97% (95% CI: 93%, 98%), AUROC 0.84 (95% CI: 0.81, 0.87), 8 studies n = 333
MODERATE ⊕⊕⊕⊖ certainty of evidence.

Diagnostic accuracy GP210
Sensitivity 23% (13%, 37%), Specificity 99% (97%, 100%), AUROC 0.81 (95% CI: 0.77, 0.84), 7 studies n = 234
MODERATE ⊕⊕⊕⊖ certainty of evidence.

OXFORD (2011) QUADAS-2: Diagnostic Accuracy Studies: *3 Bewertung(en)*

Bauer, A. et al. Detection of anti-SP100 antibodies in primary biliary cirrhosis. Comparison of ELISA and immunofluorescence. J Immunoassay Immunochem. 34. 346-55. 2013

Evidence level/Study Types	Population	Outcomes/Results
Evidence level: Study type: Prospective diagnostic study.	Number of patients / samples: 108 patients with PBC; Control groups: n= 30 PSC, n= 20 AIH, n= 20 non-autoimmune liver disease. n= 20 healthy control blood donors. Inclusion criteria: - The diagnosis of PBC was	Key outcomes: Diagnostic accuracy Results: Out of 108 PBC patients there were 48 (44%) with positive result for anti-Sp100 using ELISA, and 37 (34%) according to IIF. The frequency of anti-Sp100 was higher in PBC than in other autoimmune liver diseases. Of 30 PSC patients, 1 was positive for anti-Sp100 by IIF, but negative by ELISA, and 1 was marginally positive by both methods. No anti-Sp100 has been found in any samples obtained from AIH patients, non autoimmune liver patients and healthy blood donors. Marginal

	established using generally accepted criteria. - Liver biopsy was performed in all PBC patients. Exclusion criteria: - Patient population: PBC patients treated at the Department of Gastroenterology, Medical Center of Postgraduate Education in Warsaw. Index test: ELISA and IIF (indirect immunofluorescence)(anti-Sp100) Reference test: Biopsy/Histology Blinding: n.s.	homogeneity of the results obtained by the two methods for non-PBC patients was not rejected (p > 0.1). **Diagnostic accuracy of Anti-Sp100:** Sensitivity % [%, 95% CI] ELISA: 44.4 [34.8–54.3], IIF: 34.3 [25.4–44.0]; Specificity % [%, 95% CI] ELISA: 98.9 [94.1–100], IIF: 97.8 [92.4–99.7]; PPV % [%, 95% CI] ELISA: 98.0 [89.2–100], IIF: 94.9 [82.7–99.4]; NPV % [%, 95% CI] ELISA: 60.3 [52.0–68.1], IIF: 55.9 [47.9–63.7]. We found that in PBC AMA (+) ELISA method had given positive results for anti-Sp100 more frequently than IIF technique, while the latter had given positive results more frequently in PBC AMA (-).

Methodical Notes

Notes: QUADAS-2 tool for the assessment of primary diagnostic accuracy studies.
No questions was answered with 'no' and considered to be of high risk of bias.
Two questions was answered with 'unclear' and considered to be of unclear risk of bias (Domain 2A Index test, RoB, Domain 3A, RoB Reference standard).

Bauer, A. et al. Analysis of Autoantibodies against Promyelocytic Leukemia Nuclear Body Components and Biochemical Parameters in Sera of Patients with Primary Biliary Cholangitis. Diagnostics (Basel). 11. . 2021

Evidence level/Study Types	Population	Outcomes/Results
Evidence level: n/a Study type: Prospective diagnostic study.	Number of patients / samples: 93 patients with Primary Biliary Cholangitis (17 patients were classified as AMA-negative ; AIH n= 10 PSC n= 25 RA n= 20 Healthy n= 20 Inclusion criteria: - Patients with PBC treated at the Centre of Postgraduate Medical Education in Warsaw, Poland; - Diagnosis established using the practical guidelines of the European Association for the Study of the Liver for PBC; - Biopsy performed.	Key outcomes: Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, positive and negative predictive values (PPV, NPV), and positive and negative likelihood ratios (LR+, LR−)). Results: Anti-Sp140 autoantibodies were found in 25 (27%) out of 93 PBC individuals. AntiSp100 and anti-PML antibodies were found in 37 (40%) and 29 (31%) PBC patients, respectively. In the control group, among PSC patients, we detected anti-Sp140 antibodies in one (4%) patient and anti-Sp100 in 3 (12%) patients. Among RA patients, we determined anti-Sp100 antibodies in only one (5%) sample. Anti-PML antibodies were found only in the PBC cohort. The examined antibodies were not found in any of the healthy controls. **Diagnostic accuracy in patients with PBC:** **Anti-Sp140** Sen %(95% CI): 27 (18–39), Sp %(95% CI): 99 (94–100), PPV %: 96

	Exclusion criteria: Patients with positive serum levels for hepatitis B surface antigen, anti-hepatitis A and hepatitis C virus, patients with alcoholism and AIH/PBC overlap syndrome; Patient population: PBC patients Index test: ELISA for Anti-Sp140, Anti-Sp100, Anti-PML Antibodies, and AMA M2. Reference test: Biopsy Blinding:	(79–99), NPV %: 55 (51–67), LR+: 22.9, LR-: 0.7, AUC: 0.6495. **Anti-Sp100** Sen %(95% CI): 40 (24–45), Sp %(95% CI): 95 (88–99), PPV %: 90 (70–96), NPV %: 59 (52–69), LR+: 8.5, LR-: 0.6, AUC: 0.7432. **Anti-PML** Sen %(95% CI): 31 (25–47), Sp %(95% CI): 100 (99–100), PPV %: 100 (92–100), NPV %: 57 (53–70), LR+: –, LR-: 0.7, AUC: 0.6830. Combined detection: anti-Sp140, anti-Sp100, anti-PML Sen %(95% CI): 56 (45–66), Sp %(95% CI): 95 (88–99), PPV %: 92 (82–97), NPV %: 64 (59–69), LR+: 11.0, LR-: 0.5. Combined detection: anti-Sp140, anti-Sp100, anti-PML (AMA negative) Sen %(95% CI): 65 (38–86), Sp %(95% CI): 95 (88–99), PPV %: 73 (50–88), NPV %: 93 (88–96), LR+: 13.8, LR-: 0.4. Combined detection: anti-Sp140, anti-Sp100, anti-PML (AMA positive) Sen %(95% CI): 94 (86–98), Sp %(95% CI): 95 (88–99), PPV %: 96 (89–98), NPV %: 93 (86–98), LR+: 19.9, LR-: 0.1. Anti-PML NB positive patients also showed increased concentration of bilirubin and alkaline phosphatase ($p < 0.05$). In the group with the presence of at least two types of these antibodies, more frequent deaths or transplantations were observed. A correlation between the presence of antibodies and histological grade (OR = 2.55 p = 0.039) was established. Patients with bilirubin > 1.1 mg/dL at the time of diagnosis had a significantly shorter time of survival than patients with bilirubin ≤ 1.1 mg/dL (HR 5.7; 95% C.I., 2.7, 12.3; $p < 0.001$).

Methodical Notes

Notes: QUADAS-2 tool for the assessment of primary diagnostic accuracy studies.
No questions was answered with 'no' and considered to be of high risk of bias.
One questions was answered with 'unclear' and considered to be of unclear risk of bias (Domain 2A Index test, RoB)

McLean, F. Clinical significance of autoantibodies directed against nuclear and cytoplasmic antigens in autoimmune liver disease. Br J Biomed Sci. 70. 10-4. 2013

Evidence level/Study Types	Population	Outcomes/Results
Evidence level: Study type: Prospective diagnostic study	Number of patients / samples: 22,298 samples were tested for antinuclear antibody (ANA) on HEp-2 cells in the rheumatology laboratory at Charing Cross Hospital, London. By HEp-2 ANA IIF n=100 samples were identified by positive sera for a number of different antibodies	Key outcomes: Diagnostic accuracy Results: **In the PBC group (n=5)**, 100% of samples were found to have an AMA-like staining pattern on HEp-2 and LKS and also by ELISA. M2 was the only pattern observed on LKS in this group. One serum was found to have an ND pattern on HEp-2 and this was confirmed as having antibodies to sp100 by

	associated with AILD. For comparative studies, sera from - PBC (n=5), - SLE (n=50), - rheumatoid arthritis (n=50) and - healthy blood donors (n=50) were also obtained. Inclusion criteria: HEp-2 ANA IIF revealed samples positive for (n=100): - positive for multiple nuclear dot/nuclear dot (MND/ND; n=21), - punctate nuclear membrane/smooth nuclear membrane (PNM/SNM; n=6), - antimitochondrial-like (AMAlike; n=52) and - cytoplasmic filament staining (n=21). Exclusion criteria: - Patient population: Unselected patient population, and their relationship to AILD, by identifying positive sera for a number of different antibodies associated with AILD, and establishing the autoantigen involved. Index test: M2, sp100, gp210, AMA-like pattern Reference test: unclear Blinding: n.s.	ELISA. The same serum also had anti-gp210 antibodies, which was not apparent on HEp-2 cells. Western blot detected three samples (60%) which had anti-M2 antibodies, and one of those also had anti-LKM-1 antibodies. Two samples (40%) were negative on WB. <u>Clinical sensitivity and specificity of different autoantigens for PBC</u> PBC, Autoantigen: M2; Method: ELISA; Spec. 68.8%, Sen. 91.6%, PPV 35%, NPV 97%. PBC, Autoantigen: sp100, ELISA, Spec. 72.5%, Sen. 16.6%, PPV 10.5%, NPV 81.8%. PBC Autoantigen: gp210, ELISA, Spec. 95%, Sen. 25%, PPV 50%, NPV 86.8%. PBC Autoantigen: M2, Blot, Spec. 82.5%, Sen. 50%, PPV 35.3%, NPV 89.7%. PBC Autoantigen: AMA-like pattern, LKS IIF, Sen. 90.2%, Spec. 90.9%, PPV 62.5%, NPV 98.2%. Of all the methods employed to detect antimitochondrial antibodies (M2 or non-M2) in the test sera, ELISA was the most clinically sensitive for PBC but the LKS slides proved to have the best overall clinical sensitivity and specificity, and also had the best PPV and NPV for PBC.
Methodical Notes		
Notes: QUADAS-2 tool for the assessment of primary diagnostic accuracy studies. No questions was answered with 'no' and considered to be of high risk of bias. Three questions was answered with 'unclear' and considered to be of unclear risk of bias (Domain 1A Patient selection, RoB, Domain 3A Reference standard and 4A, Flow and timing, RoB).		

Schlüsselfrage:

PICO 1.2 PBC Diagnostik

Population: PBC patient
Intervention: Detection of ANA with nuclear rim pattern (confirmed by gp210 ELISA)
Comparison: Detection of AMA
Outcome: Sensitivity and specificity for the diagnosis of PBC

Inhalt: *2 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Hu, S. L. 2014	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: One critical flaw (item 2), two non-critical flaws (items 3 and 10) Overall quality of evidence: Moderate Items 2 (protocol) was not taken into account, because it wasn't a requirement in the past.	SR and META of diagnostic studies (31 studies included); 25 studies on gp210 and 21 on sp100
Zhang, Q. 2019	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Two critical flaws (items 2 and 7), one non-critical flaws (items 10) Overall quality of evidence: High Items 2 (protocol) and 7 (excluded studies) were not taken into account, because it was not commen before.	SR and META (11 included studies)

AMSTAR 2: Systematic Reviews: *2 Bewertung(en)*

Hu, S. L. et al. Meta-analysis assessment of GP210 and SP100 for the diagnosis of primary biliary cirrhosis. PLoS One. 9. e101916. 2014			
Overall confidence/Study Types	**P - I - C**	**Outcomes/Results**	**Literature References**
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: One critical flaw (item 2), two non-critical flaws (items 3 and 10) Overall quality of evidence: Moderate Items 2 (protocol) was not taken into account, because it wasn't a requirement in the past.	Population: Patients with PBC Intervention: GP210, SP100 Comparison:	Primary: Diagnostic accuracy Secondary: - Results: 25 studies on GP210 involved a total of 2,806 PBC patients and 7,494 controls. 56% (14 of 25) using immunoblotting and 48% (12 of 25) with the ELISA method. 21 studies on SP100 and compromised a total of 2,140 cases and 6,976 controls. 47.6% (10 of 21) using immunoblotting and 52.4% (11 of 21) with the ELISA method.	- Milkiewicz P (2009) Clin Gastroenterol Hepatol. - Nakamura M (2005) J Hepatol. - Xiao H (2012) Beijing Da Xue Xue Bao. - Shao J (2005) World Chinese Journal of Digestology. - Sternsdorf T (1995)

Study type: SR and META of diagnostic studies (31 studies included); 25 studies on gp210 and 21 on sp100 Databases: Chinese National Knowledge Infrastructure, the Technology of Chongqing, WANFANG data, the Cochrane Library, and MEDLINE. Search period: n.s. Inclusion Criteria: (i) assessed the diagnostic accuracy of the GP210 or SP100 test on PBC in full-text articles; (ii) presented sensitivity and specificity or sufficient information to construct two-by-two tables; (iii) where data sets overlapped or were duplicated, only the largest sample size of patients or the most recent information was included. Exclusion Criteria: Studies not published in English or Chinese.		All studies were of high quality. Pooled analysis: **GP210 (in diagnosis of PBC):** DOR, 24.854 (11.957–51.660); sensitivity, 0.272(0.257–0.288); specificity, 0.985 (0.982–0.988); positive likelihood (+LR) 17.874 (8.706–36.696); negative likelihood (2LR) 0.747 (0.696–0.802). **SP100 (in diagnosis of PBC):** DOR, 9.133 (4.739–17.600); sensitivity, 0.231 (0.213–0.249); specificity, 0.977 (0.973–0.981); positive likelihood (+LR) 7.205 (3.884–13.366); negative likelihood (2LR) 0.805 (0.757–0.855). Little difference was found in the sensitivity of GP210 in our stratified analyses of regions. The sensitivity was highest in Asians (32.4%), followed by Europeans (29%), and then in North Americans (15.7%). Different geographical area and selection of cases according to genetic and environmental factors might explain the discrepancy. AMA combined with GP210 or SP100 (6 studies): Combined analysis of AMA -sensitivity with GP210- or SP100-sensitivity increased values compared to one biomarker alone (see table 3). <u>Stratified analyses of the included studies about methods.</u> **ELISA (pooled) GP210** DOR 30.862 (16.223–58.709) sensitivity 0.273 (0.252–0.295) specificity 0.990 (0.987–0.993) LR+ 21.557 LR- 0.748 **ELISA (pooled) SP100**	Scand J Immunol. - Saito H (2012) Fukushima J Med Sci. - Muratori P (2003) Am J Gastroenterol. - Nakamura M (2007) Hepatology. - Itoh S (1998) J Gastroenterol. - Tang YM (2011) J Clin Hepatol. - Lu JX (2011) China Tropical Medicine. - Liu Y (2009) Chines Journal of Clinical Laboratory Science. - Peng WH (2012) Shandong Medical Journal. - Stinton LM (2011) Clin Exp Immunol. - Imura-Kumada S (2012) Mod Rheumatol. - Hu C, Deng C (2011) Dig Dis Sci. - Assassi S (2009) J Rheumatol. - Du HH, (2013) Chinese Journal of Liver Diseases. - Wu J (2012) China Journal of Modern Medicine. - Bogdanos DP (2003) Dig Liver Dis. - Granito A (2010) Am J Gastroenterol. - Tartakovsky F (1995)

		DOR 8.049 (3.645–17.777) sensitivity 0.238 (0.215–0.261) specificity 0.974 (0.968–0.978) LR+ 6.183 LR- 0.779 **IB GP210 (pooled)** DOR 22.002 (7.000–69.152) sensitivity 0.271 (0.248–0.296) specificity 0.979 (0.974–0.984) LR+ 15.259 LR- 0.745 **IB SP100 (pooled)** DOR 11.259 (3.290–38.527) sensitivity 0.219 (0.190–0.249) specificity 0.982 (0.977–0.987) LR + 9.313 LR - 0.827 Author's Conclusion: In conclusion, GP210 and SP100 are serviceable as diagnostic markers, especially in patients with PBC negative for AMA. An ideal biomarker should have superior sensitivity and specificity, and for GP210 and SP100 this is insufficient. However, determining PBC diagnoses and prognoses remain challenging. AMA is highly sensitive, and GP210 and SP100 are extremely specific for PBC. It is necessary to combine AMA and the GP210 and/or SP100 antibodies to decrease the misdiagnosis rate in clinical applications.	Hepatology. - Szostecki C (1990) J Immunol. - Bandin O (1996) Hepatology. - Kinoshita H (1999) Liver. - Wesierska-Gadek J (1996) Hum Antibodies Hybridomas. - Miyachi K (2003) J Autoimmun. - Bauer A (2007) J Clin Lab Anal. - Gao L (2008) Clin Exp Med. - Nickowitz RE (1994) Gastroenterology. - Lozano F (1988) Hepatology.

Methodical Notes

Summary of Findings Result: Summary of Findings Result:
The overall certainty of evidence was graded as low for outcome diagnostic accuracy for of SP100 in PBC patients.

The overall certainty of evidence was graded as low for outcome diagnostic accuracy for of SP100 in PBC patients detected by ELISA.

The overall certainty of evidence was graded as low for outcome diagnostic accuracy for of SP100 in PBC patients detected by IB.

Zhang, Q. et al. Meta-Analysis of Antinuclear Antibodies in the Diagnosis of Antimitochondrial Antibody-Negative Primary Biliary Cholangitis. Gastroenterol Res Pract. 2019. 8959103. 2019

Overall confidence/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References

Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Two critical flaws (items 2 and 7), one non-critical flaws (items 10) Overall quality of evidence: <u>High</u> Items 2 (protocol) and 7 (excluded studies) were not taken into account, because it was not commen before. Study type: SR and META (11 included studies) Databases: PubMed, MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Library Search period: Jan. 1950 to Mar. 2019 Inclusion Criteria: (i) assessed the diagnostic accuracy of the ANA tests among AMA-negative PBC patients and controls; (ii) full-text articles; (iii) showed sufficient information of true positive (TP), false positive (FP), false negative (FN), and true negative (TN) numbers to calculate sensitivity and specificity; and (iv) the publication language should be in either English or Chinese. Exclusion Criteria: (i) review articles, case reports, and letters; (ii) lack of sufficient data; and (iii) articles without an abstract	Population: AMA-negative PBC Patients Intervention: ANAs (including anti-gp210 and anti-sp100) Comparison: Reference test: AMA	Primary: diagnostic accuracy of the ANA tests Secondary: diagnostic accuracy of the ANA tests in AMA positive PBC patients Results: 11 studies with 400 AMA-negative PBC patients and 6217 control subjects were included for final analysis. There were 7 studies that tested both anti-sp100 and anti-gp210. Anti-sp100 was additionally tested in 1 study with PML and anti-sp140. **Diagnostic accuracy of ANAs**(pooled; random-effects models): sensitivity 27% (95% CI: 20%, 35%) and specificity 98% (95% CI: 97%, 99%). **Subgroup (pooled) for Anti-gp210 and Anti-sp100:** anti-gp210, sensitivity 23% (95% CI: 13%, 37%) and specificity 99% (95% CI: 97%, 100%), anti-sp100, sensitivity 25% (95% CI: 13%, 43%) specificity 97% (95% CI: 93%, 98%), The AUSROC curves for antigp210 and anti-sp100 were 0.81 (95% CI: 0.77, 0.84) and 0.84 (95% CI: 0.81, 0.87), respectively. **Analysis Compared with AMA-Positive PBC (pooled):** sensitivity of anti-gp210 27% (21%, 36%) sensitivity of anti-sp100 24% (19%, 29%), respectively. Results showed that anti-gp210 and anti-sp100 may	- Muratori P. 2003, The American Journal of Gastroenterology. - Bizzaro N. 2012, Clinical Reviews in Allergy & Immunology. - Comay D. 2000, Digestive Diseases and Sciences. - Granito A. 2006, Alimentary Pharmacology and Therapeutics. - Granito A. 2010, American Journal of Gastroenterology. - Hu C. 2011, Digestive Diseases and Sciences. - Invernizzi P. 1998, Clinical and Experimental Immunology. - Milkiewicz P. 2009, Clinical Gastroenterology and Hepatology. - Norman G.L. 2015, Liver International. - Saito H. 2012, Fukushima Journal of Medical Science. - Xiao H. 2012, Journal of Peking University (Health sciences).

		be independent from AMA status. Author's Conclusion: In conclusion, ANAs including anti-gp210 and anti-sp100 exhibited very high specificity but low sensitivity for the diagnosis of AMA-negative PBC, which therefore could be used as reliable biomarkers to reduce the necessity of liver histology.	

Methodical Notes

Summary of Findings Result: **Diagnostic accuracy SP100**
Sensitivity 25% (95% CI: 13%, 43%), Specificity 97% (95% CI: 93%, 98%), AUROC 0.84 (95% CI: 0.81, 0.87), 8 studies n = 333
MODERATE ⊕⊕⊕⊖ certainty of evidence.

Diagnostic accuracy GP210
Sensitivity 23% (13%, 37%), Specificity 99% (97%, 100%), AUROC 0.81 (95% CI: 0.77, 0.84), 7 studies n = 234
MODERATE ⊕⊕⊕⊖ certainty of evidence.

Schlüsselfrage:

PICO 1.3 AIH Diagnostik

Population: AIH patient
Intervention: Detection of anti-SMA by immunofluorescence
Comparison: Detection of F-Actin by ELISA
Outcome: Sensitivity and specificity for the diagnosis of AIH

Inhalt: *2 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Villalta, D. 2016		Prospective diagnostic study.
Zhang, W. C. 2014	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Two critical flaws (items 2 and 7), two non-critical flaws (items 6 and 10) Overall quality of evidence: Moderate Items 2 (protocol) and 7 (excluded studies) were not taken into account, because it was not common before.	SR and META of diagnostic studies (29 studies included); 22 studies on SMA

AMSTAR 2: Systematic Reviews: *1 Bewertung(en)*

Zhang, W. C. et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of antinuclear antibodies, smooth muscle antibodies and antibodies to a soluble liver antigen/liver pancreas in autoimmune hepatitis. PLoS One. 9. e92267. 2014

Overall confidence/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Two critical flaws (items 2 and 7), two non-critical flaws (items 6 and 10) Overall quality of evidence: Moderate Items 2 (protocol) and 7 (excluded studies) were not taken into account, because it was not common before. Study type: SR and META of diagnostic studies (29 studies included);	Population: Patients with AIH Intervention: ANA, SMA or anti-SLA/LP association Comparison: -	Primary: Sensitivity, specificity, positive and negative likelihood ratios and diagnostic odds ratios (DORs). Secondary: - Results: - 22 studies on 1,193 patients reported on the diagnostic accuracy of SMA. - Most studies of ANA and SMA employed IIF. - The cutoff values for positive test results reported in the studies were inconsistent. - The characteristics of the control groups varied among ANA, SMA and anti-SLA/LP studies. - We observed that the scoring systems for diagnosing AIH	- Strassburg CP (1996) J Hepatol. - Sh. Al-Obeidy E (2006) Iraqi J Gastroenterol. - Miyakawa H (2003) J Autoimmun. - Efe C (2013) Liver Int. - Frenzel C (2006) Am J Gastroenterol.

22 studies on SMA Databases: PubMed, CNKI, WANFANG, and SinoMed databases. Search period: up to October 2013. Inclusion Criteria: - publication language English and Chinese Exclusion Criteria: Reviews; publications without valid data to obtain the sensitivity and specificity of ANA, SMA, and anti-SLA/LP; researches not related to the diagnostic values of ANA, SMA, and anti-SLA/LP for AIH.		varied among the included studies. - They had high quality and satisfied at least eight out the 14 items. The median score for quality among the SMA studies was consistently 11. Item 10 and 11, index test results blinded and reference standard blinded to index test, were ‘‘unclear’’ for all studies. - Most of the articles belonging to SMA studies were ‘‘no’’ as they lacked well-defined reference standards. **Diagnostic accuracy of SMA for AIH:** - specificity (0.926, 95%CI, 0.917 to 0.934), - sensitivity (0.593, 95%CI, 0.564 to 0.621) - positive likelihood ratios (11.740, 95%CI, 7.379 to 18.678), - negative likelihood ratios (0.449, 95%CI, 0.367 to 0.549), - DOR (31.553, 95%CI, 17.147 to 58.060). High degree of heterogeneity present; meta-regression (European vs Asian patients showed no major differences). Publication bias was potentially present. Author's Conclusion: In conclusion, ANA provides moderate sensitivity and specificity, while SMA provides moderate sensitivity and high specificity, and anti-SLA/LP exhibits low sensitivity and high specificity. All three biomarkers remain limited by their unsatisfactory sensitivities and lack of consistency. Combining them may improve the diagnostic value, but laborious procedures would be required to establish the proper protocols. Without being able to explain the occurrence, expressions and pathogenesis of such disease, it will take a long time to identify an ideal indicator that would optimize sensitivity and minimize inconsistency in the diagnosis of AIH.	- Cassani F (1997) Hepatology. - Muratori P (2002) Autoimmunity. - Villalta D (2008) Autoimmunity. - Granito A (2006) J Clin Pathol. - Bostro¨m EA (2011) Scand J Immunol. - Zhang L (2012) Chin Lab Med Clin. - Tan LM (2012) Chin J Immunol. - Tan LM (2009) Chin J Immunol. - Long H (2012) Chin J Trauma Disability Med. - Deng JW (2010) Chin Exp Lab Med. - Lv S (2006) Shandong J Med. - Tan LM (2013) Chin J Immunol. - Zhang JL (2007) Guangdong. - Li XC (2006) J BHU (Nat Sci). - Tan LM (2006) Chin J Hepatol. - Zhang BC (2004) Chin J Lab

			Med. - Tan LM (2006) World J Gastroenterol.

Methodical Notes

Summary of Findings Result: **Diagnostic accuracy anti-SMA**
Sensitivity 59.3% (56.4%, 62.1%), Specificity 92.6% (91.7%, 93.4%), DOR 31.553 (17.147, 58.060), 22 studies n = 1193
MODERATE ⨁⨁⨁⊖ certainty evidence.

OXFORD (2011) QUADAS-2: Diagnostic Accuracy Studies: *1 Bewertung(en)*

Villalta, D. et al. Autoantibody Profiling in a Cohort of Pediatric and Adult Patients With Autoimmune Hepatitis. J Clin Lab Anal. 30. 41-6. 2016

Evidence level/Study Types	Population	Outcomes/Results
Evidence level: Study type: Prospective diagnostic study.	Number of patients / samples: 63 pediatric (mean age, 8.5 years; range, 2–17 years) and 53 adult AIH patients (mean age, 46.8 years; range, 19–75 years). Control group: sera from - 53 patients with PBC, - 11 patients with PSC and - 67 patients affected by nonautoimmune chronic liver diseases (39 liver steatosis, 11 chronic alcoholic liver diseases, 9 cryptogenetic cirrhosis, 8 toxic nonalcoholic liver diseases). Inclusion criteria: - classified according to the IAIHG criteria have been consecutively collected in ten different centers in Italy. Exclusion criteria: - Patient population: Pediatric and adult AIH patient. Index test: - ANA, - SMA, - anti-LKM1, and - anti-LC1 were assayed using IIF methods on HEp-2 and rat stomach/liver/kidney sections.	Key outcomes: - Diagnostic sensitivity and specificity - autoantibody profiles in a large cohort of pediatric and adult patients with AIH - if the levels of anti-LKM1 and anti-LC1 autoantibodies are different in pediatric and adult AIH. Results: The s**pecificity for SMA** was: 95.5%, 97.3% for both anti-F-actin assays. The overall concordance between SMA and anti-F-actin detected on VSM47 cells was - 91.9% (95% CI: 87.8–94.9%), with a - positive agreement of 70.6% (95% CI: 58.3–82.9%) and a - negative agreement of 95.3% (95% CI: 93.2–97.4%). The Cohen's kappa (0.660; 95% CI: 0.524–0.791) showed substantial agreement. Finally, the overall agreement between SMA and anti-F-actin detected on rat intestinal epithelial cells was

	- Anti-LKM1, - anti-LC1, and - anti-SLA/LP were assayed using the new multiplexed line-blot Autoimmune Liver Disease Profile 2. - Anti-F-actin autoantibodies were tested using both IIF on VSM47 cell line, and IIF on rat intestinal epithelial cells. Reference test: AIH patients classified according to the IAIHG criteria. Blinding: n.s.	- 92.3% (95% CI: 88.2–95.3%): - positive agreement 70.8% (95% CI: 58.2–83.3%) and - negative agreement 95.6% (95% CI: 93.6–97.6%). The Cohen's kappa (0.666; 95% CI: 0.529–0.803) showed substantial agreement. **Laboratory profile of adult AIH-patients (AIH-1, AIH-2):** Number: 39 (73.6%), 14 (26.4%); Male: 8 (20.5%), 4 (28.6%); Female: 31 (79.5%), 10 (71.4%); ANA (HEp-2-IIF): 24 (61.6%), 1 (7.1%); CENP-B: 1 (4.2%), –; SMA (rat tissue-IIF): 24 (61.5%), –; ANA + SMA: 14 (35.9%), –; F-actin (VSM47-IIF): 19 (48.7%), –; F-actin (rat epithelial cells-IIF): 16 (41.0%), –; SLA/LP (line-blot): 2 (5.1%), –; LKM1 IIF: –, 11 (78.5%); LKM1 (line-blot): –, 10 (71.4%); LC1 IIF: –, 1 (7.1%); LC1 (line-blot): –, 4 (28.6%); LKM1 (line-blot) alone: –, 8 (57.1%); LC1 (line-blot) alone: –, 2 (14.2%); LKM1 + LC1 (line-blot): –, 2 (14.2%); AMA (line-blot): 1 (2.5%), –; sp-100 (line-blot): 2 (5.1%), –; gp210 (line-blot): –, –; PML (line-blot): 1 (2.5%), –. **Laboratory profile of pediatric AIH-patients (AIH-1, AIH-2):** Number: 24 (38.1%), 39 (61.9%); Male: 6 (25.0%), 8 (20.5%); Female: 18 (75.0%), 31 (79.5%); ANA (HEp-2-IIF): 16 (66.6%), 15 (38.4%);

		CENP-F: –, 1 (6.6%); SMA (rat tissue-IIF): 11 (45.8%), –; ANA + SMA: 4 (16.7%), –; F-actin (VSM47-IIF): 7 (29.1%), –; F-actin (rat epithelial cells-IIF): 7 (29.1%), –; SLA/LP (line-blot): 1 (4.2%), –; LKM1 IIF: –, 26 (66.7%); LKM1 (line-blot): –, 25 (64.1%); LC1 IIF: –, 7 (17.9%); LC1 (line-blot): –, 23 (59.0%); LKM1 (line-blot) alone: –, 16 (41.0%); LC1 (line-blot) alone: –, 14 (35.9%); LKM1 + LC1 (line-blot): –, 9 (23.0%); AMA (line-blot): –, 1 (2.5%); sp-100 (line-blot): –, –; gp-210 (line-blot): 1 (4.2), –. PML (line-blot): –, –.
Methodical Notes		
Notes: QUADAS-2 tool for the assessment of primary diagnostic accuracy studies. No questions was answered with 'no' and considered to be of high risk of bias. Two questions was answered with 'unclear' and considered to be of unclear risk of bias (Domain 3A Reference standard, RoB, Domain 4A, RoB Flow and Timing).		

Schlüsselfrage:

PICO 1.4 AIH, PBC, PSC Transient elastography

Population: AIH OR PBC OR PSC patient
Intervention: Transient elastography
Comparison: Liver biopsy
Outcome: Stage of liver fibrosis

Inhalt: *7 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Corpechot, C. 2012		Diagnostic accuracy study
Cristoferi, L. 2021		Diagnostic test accuracy study, prospective design
Ehlken, H. 2016		Diagnostic accuracy study
Mahmud, N. 2019		Diagnostic accuracy study
Osman, K. T. 2021		Diagnostic accuracy study
Wu, S. 2019	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: 2 critical flaws (items 2, 7), 2 non-critical flaws (items 3,10) Overall quality of evidence: MODERATE	Systematic review
Zachou, K. 2021		Diagnostic accuracy study

AMSTAR 2: Systematic Reviews: *1 Bewertung(en)*

Wu, S. et al. Systematic review: diagnostic accuracy of non-invasive tests for staging liver fibrosis in autoimmune hepatitis. Hepatol Int. 13. 91-101. 2019			
Overall confidence/Study Types	**P - I - C**	**Outcomes/Results**	**Literature References**
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: 2 critical flaws (items 2, 7), 2 non-critical flaws (items 3,10) Overall quality of evidence: MODERATE	Population: Patients with AIH Intervention: Transient elastography Comparison: Liver Biopsy	Primary: Stage of liver fibrosis Secondary: - Results: Significant Fibrosis: With the cut-off ranging from 5.8 to 7.0 Kpa with a median of 6.3 Kpa, the summary sensitivity and specificity of TE were much greater than other six noninvasive methods, with 0.82 (95% CI 0.69, 0.90) and 0.79 (95% CI 0.69, 0.86), respectively.	

Study type: Systematic review Databases: Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials Search period: From inception to January 20th, 2018 Inclusion Criteria: (1) participants of the study were patients with AIH. If the original study enrolled patients with different liver diseases, data for patients with AIH should be reported separately. (2) The index tests assessed in the original study for staging liver fibrosis were APRI, FIB-4, AAR, TE, 2D-SWE, MRE, ARFI, MRS (magnetic resonance spectroscopy), PC/SD ratio, and NAFLD fibrosis score. (3) Liver biopsy was used as the reference standard for staging liver fibrosis according to Metavir score or other pathological score systems that can be transformed to Metavir score. (4) Data were available to calculate the value of true positive, true negative, false positive and false negative for each index test. (5) Number of AIH cases in the original study should be greater than 10, according to the prevalence of AIH. (6) Studies should be cross-sectional,		Advanced Fibrosis: TE also showed good summary sensitivity [0.80 (95% CI 0.71, 0.87)] and specificity [0.85 (95% CI 0.76, 0.91)], with the cut-off ranging from 8.2 to 8.8 Kpa with a median of 8.5 Kpa indicative of advanced fibrosis. When the cut-off varied from 10.4 to 12.1 Kpa with a median of 10.7 Kpa, the summary sensitivity decreased to 0.74 (95% CI 0.61, 0.84) as specificity increased to 0.93 (95% CI 0.86, 0.97). Cirrosis: With cut-off from 11.0 to 12.7 Kpa with a median of 12.4 Kpa, TE had the largest summary sensitivity (0.88, 95% CI 0.77, 0.94) and summary specificity (0.88, 95% CI 0.83, 0.92) for detecting cirrhosis. When the cut-off ranged from 16.0 to 19.0, the summary sensitivity slightly decreased (0.86, 95% CI 0.70, 0.95) whereas specificity dramatically increased to 0.97 (95% CI 0.92, 0.99). Author's Conclusion: Transient elastography performs well to stage liver fibrosis in patients with AIH, compared with other laboratory non-invasive indexes. Nevertheless, diagnostic accuracy of APRI, FIB-4 and AAR is poor. Further studies are needed to evaluate the diagnostic performance of these non-invasive indexes in patients with AIH.	

and single-gate. Exclusion Criteria: Reviews, editorials, letters, guidelines and protocols were excluded. Articles focused on animals or basic research were also excluded.			

Methodical Notes

Summary of Findings Result: **Stage of liver fibrosis:** see results for description
MODERATE ⊕⊕⊕⊖ certainty of evidence.

OXFORD (2011) QUADAS-2: Diagnostic Accuracy Studies: *6 Bewertung(en)*

Corpechot, C. et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. Hepatology. 56. 198-208. 2012

Evidence level/Study Types	Population	Outcomes/Results
Evidence level: Study type: Diagnostic accuracy study	Number of patients / samples: Diagnostic Cohort: 103 Monitoring Cohort: 150 Inclusion criteria: PBC was diagnosed in all patients based on the following classical criteria (i.e., if at least two of the three following conditions were fulfilled): (1) alkaline phosphatase (ALP) level above 1.5 x the upper limit of normal (ULN) for at least 6 months; (2) presence of serum antimitochondrial antibody at a minimal titer of 1:40; and (3) histological evidence of inflammatory destructive cholangitis of interlobular bile ducts on biopsy. PBC/autoimmune hepatitis (AIH) overlap syndrome was diagnosed when at least two of the following criteria were recorded at any time until or during the study: (1) serum activity of alanine aminotransferase (ALT) at least 5 ULN; (2) serum immunoglobulin G (IgG) level at least 2 x ULN or a positive test for anti–smooth muscle antibodies; and (3) histological evidence of moderate or severe periportal or periseptal lymphocytic interface hepatitis.	Key outcomes: Stage of liver fibrosis Results: **Ability in differentiating fibrosis stages:** Significant association between LSM and histological fibrosis stage (P < 0.0001), but no patent correlation with necroinflammatory activity grade or ductopenia. Optimal stiffness thresholds for fibrosis stage ≥F1, ≥F2, ≥F3, and >F4 were 7.1, 8.8, 10.7, and 16.9 kPa, respectively. High performance for the diagnosis of severe liver fibrosis (≥F3) or cirrhosis (F4), with both sensitivity and specificity ≥90%. On the other hand, rather poor sensitivity (despite high PPV and specificity) for the detection of mild (≥F1) or significant (≥F2) liver fibrosis. Variation in LSM over time is a independent predictor of adverse outcome (HR: 1.3; 95% CI:1.2-1.5; P < 0.0001),

	Exclusion criteria: Unreliable TE results. Patient population: PBC or PBC/AIH Patients with liver biopsy and TE recruited from the Department of Hepatology of Saint-Antoine Hospital (Paris, France). Index test: Transient elastography Reference test: Liver biopsy Blinding: -	

Methodical Notes
Notes: QUADAS-2 tool for the assement of primary diagnostic accuracy studies. 0 questions(s) were answered with 'no' and considered to be of high risk of bias 1 question was answered with 'unclear' and considered to be of unclear risk of bias (2A).

Cristoferi, L. et al. Accuracy of Transient Elastography in Assessing Fibrosis at Diagnosis in Naïve Patients With Primary Biliary Cholangitis: A Dual Cut-Off Approach. Hepatology. 74. 1496-1508. 2021

Evidence level/Study Types	Population	Outcomes/Results
Evidence level: Study type: Diagnostic test accuracy study, prospective design	Number of patients / samples: Derivation cohort: 126 Validation cohort: 91 Inclusion criteria: All patients with a new diagnosis of PBC and naïve to specific therapy, aged ≥18 years, able to give written informed consent, were scheduled to have an LB in the context of the Italian PBC Registry for investigation of suspected PBC, search for overlap syndrome with AIH and/or other chronic liver conditions (e.g., NASH), or disease staging within 3 months of VCTE examination. Exclusion criteria: We excluded from the study patients with other concomitant liver-related disease such as HBV or HCV, histological overlap syndrome with AIH and NASH, a history or an active alcohol abuse, and any other causes of liver injuries other than PBC.	Key outcomes: In conclusion, this study confirms the high applicability of VCTE with a dual cut-off approach in a naïve cohort of patients with PBC at diagnosis, and demonstrates that LSM readings are not influenced by BMI and biochemical markers of cholestasis and liver inflammation. Results: **Prediction of Advanced Fibrosis (AF, Ludwig stage III-IV):** Ninety-one patients (72.2%) were in early stage, 35 (27.8%) in advanced stage. LSM was the only significant predictor of AF. Predictive value of LSM in identifying AF, as measured from the AUROC, was 0.89 (CI, 0.83, 0.95). In an interval of LSM between 7 and 11 kPa, patients with Ludwig I-II and patients with Ludwig III-IV have overlapping LSM. Thus, despite the good predictive capability of LSM, in this interval a reliable prediction of AF using a single-threshold approach appears unfeasible.

	Patient population: Italian PBC Registry Index test: Transient elastography Reference test: Liver biopsy Blinding: no	Dual cut-off approach with a lower and a higher threshold to define areas of accurate prediction and a grey area where VCTE may not provide a reliable prediction of AF. Optimal lower threshold of 6.5 kPa (absence of AF): sensitivity and NPV were 0.91 and 0.96, respectively.Optimal higher threshold of 11.0 kPa (presence of AF): specificity and PPV were 0.99 and 0.94, respectively. Using this dual cut-off approach in the derivation cohort, the positive and negative likelihood ratio were 91.0 and 0.09, respectively, and the total error rate was 5.6%. Using the dual cutoff in the validation cohort, the LR+ and LR− were 29.67 and 0.11, respectively, and total error rate was 8.6%.

Methodical Notes

Notes:

Ehlken, H. et al. Validation of Transient Elastography and Comparison with Spleen Length Measurement for Staging of Fibrosis and Clinical Prognosis in Primary Sclerosing Cholangitis. PLoS One. 11. e0164224. 2016

Evidence level/Study Types	Population	Outcomes/Results
Evidence level: Study type: Diagnostic accuracy study	Number of patients / samples: 130 Inclusion criteria: All patients with the diagnosis of PSC. Exclusion criteria: Patients who already underwent liver transplantation before their first TE evaluation. Prior history of hepatic decompensation before their TE. Patient population: PSC Patients from the department of gastroenterology and hepatology at the University Medical center Hamburg-Eppendorf, Germany	Key outcomes: Stage of liver fibrosis Results: For the diagnosis of liver cirrhosis, TE had an excellent overall performance (AUROC 0.978). The median TE value for F1 fibrosis was 6 kPa and for F2 and F3 it was 7.9 kPa and 11.5 kPa, respectively. For liver cirrhosis (F4), the median TE value was 22.4 kPa. ≥F1, AUC= 0.63, Cutoff=6.6kPa ≥F2, AUC= 0.91, Cutoff=8.8kPa ≥F3, AUC= 0.95, Cutoff=9.6kPa F4, AUC= 0.978, Cutoff=14.4kPa

	Index test: Transient elastographie of the liver and spleen length Reference test: Liver biopsy Blinding: -	

Methodical Notes

Notes: QUADAS-2 tool for the assement of primary diagnostic accuracy studies.
0 questions were answered with 'no' and considered to be of high risk of bias.
2 questions(s) were answered with 'unclear' and considered to be of unclear risk of bias (2A, 3A)

Mahmud, N. et al. Transient elastography reliably estimates liver fibrosis in autoimmune hepatitis. Clin Exp Hepatol. 5. 244-249. 2019

Evidence level/Study Types	Population	Outcomes/Results
Evidence level: Study type: Diagnostic accuracy study	Number of patients / samples: 53 Inclusion criteria: Patients age 18-85 who underwent TE for an indication of AIH between December 2014 and May 2017 + liver biopsy Exclusion criteria: No liver biopsy, concomitant liver disease in addition to AIH, unreliable TE measurements Patient population: Patients with AIH from the hospital of the University of Pennsylvania Index test: Transient elastography Reference test: Liver biopsy Blinding: -	Key outcomes: Stage of liver fibrosis Results: M-Probe: significant association between increasing kPa category and advanced fibrosis (p = 0.04). XL probe: no association between advanced fibrosis and increasing kPa category (p = 0.40).

Methodical Notes

Notes: QUADAS-2 tool for the assement of primary diagnostic accuracy studies.
0 questions were answered with 'no' and considered to be of high risk of bias.
3 questions were answered with 'unclear' and considered to be of unclear risk of bias (2A, 3A, 4A)

Osman, K. T. et al. Liver Stiffness Measured by Either Magnetic Resonance or Transient Elastography Is Associated With Liver Fibrosis and Is an Independent Predictor of Outcomes Among Patients With Primary Biliary Cholangitis. J Clin Gastroenterol. 55. 449-457. 2021

Evidence level/Study Types	Population	Outcomes/Results

Evidence level: Study type: Diagnostic accuracy study	Number of patients / samples: 538 Patients Inclusion criteria: Inclusion criteria included adult patients diagnosed with PBC according to established criteria (elevated alkaline phosphatase (ALP), and positive anti-mitochondrial antibody or elevated ALP and compatible histologic features among those who tested negative for 1st anti-mitochondrial antibodies) who underwent at least one TE or MRE between January 1st 2007 to January 2019 (23, 24). Subjects with concurrent autoimmune hepatitis (AIH) were included and AIH-PBC overlap was established on the basis of histologic features in conjunction with an established diagnosis of PBC. Exclusion criteria: Individuals with other causes of chronic liver diseases beyond AIH were excluded. Subjects with recurrent PBC post-transplant detected on liver biopsy were excluded from survival analyses if the only LS measurement occurred following liver transplantation Patient population: PBC (PBC/AIH) Patients across all Mayo Clinics in Minnesota (MN), Arizona (AZ) and Florida (FL) Index test: Transient elastographie Reference test: Liver Biopsy Blinding: -	Key outcomes: Stage of liver fibrosis Results: LS correlated with fibrosis stage (r = 0.51, p <0.001). The optimal LS thresholds by TE for predicting histologic fibrosis stage ≥F1, ≥F2, ≥F3 and =F4 were 6.60 kPa (AUC 0.70), 7.00 kPa (AUC 0.65), 7.50 kPa (AUC 0.73), and 14.40 kPa (AUC 0.94), respectively. Cut-offs were similar when subjects with concomitant AIH were excluded. LS measured by TE had an enhanced ability to predict advanced fibrosis and cirrhosis when compared to biochemical markers such as ALP/ULN, APRI, total bilirubin, platelet count and albumin

Methodical Notes

Notes: QUADAS-2 tool for the assement of primary diagnostic accuracy studies.
0 questions(s) were answered with 'high' and considered to be of high risk of bias.
2 questions(s) were answered with 'unclear' and considered to be of unclear risk of bias (2A, 3A).

Zachou, K. et al. FibroMeter scores for the assessment of liver fibrosis in patients with autoimmune liver diseases. Ann Hepatol. 22. 100285. 2021

Evidence level/Study Types	Population	Outcomes/Results
Evidence level: Study type: Diagnostic accuracy study	Number of patients / samples: n = 134; 78 AIH, 56 PBC Inclusion criteria: Patients with well-established autoimmune liverdiseases, who consented to undergo liverbiopsy between 10/2009 and 12/2016 were included.	Key outcomes: Stage of liver fibrosis Results: AIH: LSM significantly correlated with the histological staging (r = 0.508, p < 0.001). The ROC curves for LSM were significantly better than chance in predicting = F3 (AUC 0.809; p < 0.001). According to the

	Exclusion criteria: Active malignancy, overlapping chronic oracute liver disease (i.e. AIH/PBC variant, coexistence of chronic viralhepatitis with autoimmune liver diseases, etc.), presence of ascites,body mass index ≥40 kg/m2, pregnancy, or any implantable cardiacdevice. Patient population: Patients with AIH or PBC from the Department of Medicine and Research Laboratory of Internal Medicine, National Expertise Center of Greece in Autoimmune Liver Diseases, General University Hospital of Larissa, Larissa, Greece Index test: Reference test: Liver Biopsy Blinding: -	Youden's index, the threshold of LSM forpredicting F ≥ 2 fibrosis (AUC 0.776; p < 0.001) was >5.9 kPa [sensi-tivity: 90.6 (95%CI:75−98); specificity: 61% (95%CI:45−75)]. Threshold of LSM for ≥ F3 prediction was >9 kPa [sensitivity: 80% (95%CI:52−95.7), specificity: 73%(95%CI:60.3–83.4)]. The exclusion of AIH patients with high AST and/or ALT levels did not seem to affect the diagnosticaccuracy. PBC: LSM was significantly correlated with the histologicalstaging (r = 0.575, p < 0.001). The ROC curves for all markers were significantly better thanchance in predicting ≥ F3 fibrosis (LSM: AUC 0.997, p < 0.001). A threshold >11.9 kPa of LSM for the prediction of ≥ F3 had a good diagnostic accuracy [sensitivity [100% (95%CI:54−100), specificity 96% (95 %CI:86.3–99.9),PPV 75%, NPV 100%, diagnostic accuracy 96.43%]. The AUCs for predicting fibrosis ≥ F2 were not better than chance for all 5 markers (LSM: AUC 0.411).

Methodical Notes

Notes: QUADAS-2 tool for the assement of primary diagnostic accuracy studies.
0 questions(s) were answered with 'no' and considered to be of high risk of bias.
0 questions(s) were answered with 'unclear' and considered to be of unclear risk of bias.

Schlüsselfrage:

PICO 2.1 AIH Therapie 1970 - 2010

Population: AIH patient
Intervention: Prednisolone AND/OR azathioprine
Comparison: No treatment
Outcome: Survival OR progression of fibrosis, Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G

Inhalt: *3 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Kirk, A P 1980	n/a	Prospective randomized controlled trial.
Lamers, Mieke M H 2010	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Three critical flaws (items 2, 9 and 13), four non-critical flaws (items 6, 7, 10 and 14) Overall quality of evidence: critically low **Article nominated bei guideline expert working members**	Systematic review
Lu, F. B. 2018	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: One critical flaw (items 2, 11), one non-critical flaws (items 10, 14) Overall quality of evidence: LOW	SR and Network Meta-Analysis

AMSTAR 2: Systematic Reviews: *2 Bewertung(en)*

Lamers, Mieke M H. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. Journal of hepatology. 53. . 2010			
Overall confidence/Study Types	**P - I - C**	**Outcomes/Results**	**Literature References**
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Three critical flaws (items 2, 9 and 13), four non-critical flaws (items 6, 7, 10 and 14) Overall quality of evidence: critically low	Population: AIH in adult patients (trials that assess the effect of induction therapy in newly identified or relapsed AIH patients (induction trials). Intervention: PRED (10 and 60 mg daily of PRED (maintenance dose 10–20 mg/day), AZA (50 and 100 mg daily)	Primary: remission Remission: defined as disappearance of symptoms; normal serum, bilirubin, and c-globulin levels; serum aminotransferase level normal or less than twice normal; normal hepatic tissue or minimal inflammation and no interface hepatitis. Secondary: Mortality and occurrence of adverse events.	7 studies evaluated the induction therapy in AIH patients: 3 treatment naive (n = 253), 2 relapse (n = 53), 2 combination of naive and relapse (n = 110). The remaining 4 studies (n = 162) assessed maintenance therapy. Treatment naive studies: - Cook, Quarterly, Journal of Medicine, 1971

Article nominated bei guideline expert working members Study type: Systematic review Databases: MEDLINE (1950-07.2009), Web of Science, Cochrane, and the website www.clinicaltrials.gov. Search period: All papers published before August 2009 were eligible. Inclusion Criteria: 'hepatitis', 'autoimmune' and 'clinical trial'; Exclusion Criteria: - not written in English, German, French or Spanish. - duplicates, - case reports, case series, review articles, letters, and editorials were excluded. - Studies not evaluating the efficacy of therapy for AIH in adult patients (age >18 years)	or a combination of both. Comparison: differs, some vs placebo.	Results: <u>Induction therapy in treatment naive AIH patients:</u> 5 studies, 1971-1982 published, including 363 patients in 6 different arms. PRED: Ninety-five patients were treated with PRED (not titrated), remission occurred in 42% (n=40/95), mortality rate was 15% (n= 21/139). AZA: 14% (n= 7/51) AZA treated patients achieved remission, 30% deceased (n= 27/89). PRED+AZA remission rate of 43% (n=19/44) and a mortality rate of 7% (3/44). Remission rates of PRED treated patients versus PRED + AZA treated patients yielded a comparable rate: RR = 0.98; 95% CI 0.65–1.47. Neither of 33 patients randomized for placebo achieved remission, and 13 patients (39%) died. Adverse events: Frequencies and percentages of reported adverse events were not adequately mentioned in most studies. Patients receiving PRED had a number of well known steroid related adverse events. Adverse events associated with AZA treatment were gastrointestinal bleeding, leucopenia, trombopenia, and arthralgia. Cushingoid appearance and diabetes mellitus were adverse events associated with the combination therapy PRED + AZA, but in a lower reported frequency than PRED monotherapy. We found no differences in adverse event incidence between treatment indications (naive, relapse or	- Soloway, Gastroenterology, 1972 - Murray-Lyon, Lancet, 1973 - Summerskill, Gut, 1975 - Tage-Jensen, Liver, 1982

		remission). Author's Conclusion: In conclusion, PRED monotherapy and PRED + AZA combination therapy are equivalent in efficacy for induction treatment in naive and relapsing AIH patients. For maintenance therapy PRED + AZA combination and AZA monotherapy are superior to PRED monotherapy. Alternative proposed strategies, in patients who have failed to achieve remission on standard therapy or patients with drug toxicity, are very welcome to optimize treatment.	

Methodical Notes

Summary of Findings Result: The overall certainty of evidence was graded as moderate for outcome mortality rate for Prednisolone, AZA, PRED + AZA, Placebo and No treatment

The overall certainty of evidence was graded as moderate for outcome remission rate for Prednisolone, AZA, PRED + AZA and Placebo

The overall certainty of evidence was graded as moderate for outcome adverse events for Prednisolone, AZA and PRED + AZA

Lu, F. B. et al. Comparative efficacy and tolerability of treatments for adult autoimmune hepatitis: A systematic review and network meta-analysis. Exp Ther Med. 15. 4838-4850. 2018

Overall confidence/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: One critical flaw (items 2, 11), one non-critical flaws (items 10, 14) Overall quality of evidence: LOW Study type: SR and Network Meta-Analysis Databases: Embase (www.embase.com), Pubmed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) and the Cochrane Library (www.cochranelibrary.com) databases.	Population: Adult AIH patients with follow up longer than 6 months. Intervention: **- pred,** **- pred + AZA,** - pred in titrated doses given on alternate days (pred-T), **- placebo,** **- AZA,** - bude + AZA, - UDCA + pred and - CsA	Primary: - remission, - mortality rates and - adverse events Secondary: - Results: Patient characteristics: A total of - 147 patients were assigned to pred + AZA treatment, - 135 to pred therapy, - 100 to bude + AZA therapy, - 51 to AZA therapy, - 31 to pred-T therapy, - 21 to UDCA + pred therapy,	Soloway et al, 1972, Gastroenterology. Summerskill et al, 1975, Gut. Tage-Jensen et al, 1982, Liver. Czaja et al, 1999, Hepatology. Manns et al, 2010, Gastroenterology. Siavosh et al, 2013 Middle East Journal of Digestive Diseases.

Search period: 1966 and April 2017. Inclusion Criteria: i) Inclusion of patients with AIH; ii) inclusion of patients receiving therapeutic intervention; and iii) RCT study design that was randomized, placebo or an untreated controlled trial. Exclusion Criteria: i) Articles that were not written in English, German, French or Spanish; ii) studies including traditional Chinese medicine treatment; iii) studies evaluating the efficacy of therapy for AIH in children; iv) studies evaluating the efficacy of maintenance therapy for AIH; v) studies with a follow-up of <6 months; and vi) case studies, case series, review studies, letters and meeting proceedings.	Comparison: placebo or untreated (considered as placebo for statistical analysis)	- 17 to placebo therapy and - 15 to CsA therapy. **Direct comparison_Remission rate:** Pred vs AZA: OR, 0.20; 95% CI, 0.08-0.53, p<0.05. Pred vs placebo: OR, 0.04; 95% CI, 0.00-0.68, p<0.05. AZA vs Placebo: OR 3.56 (0.16, 78.85), n.s. Pred + AZA vs placebo: OR 0.09 (0.00, 1.99), ns. Network-meta_Remission rate: Pred vs AZA: OR, 0.21; 95% CI, 0.06-0.71 SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; PrBest, probability of being the best treatment. Treatment: SUCRA, PrBest, Mean rank Pred: 69.1, 6.3, 3.2. Pred + AZA 63.2, 1.6, 3.6 Pred-T 33.0, 0.6, 5.7 Placebo 7.8, 0.5, 7.5 AZA 18.6, 0.0, 6.7 Bude + AZA 89.4, 59.2, 1.7 UDCA + pred 56.1, 16.4, 4.1 Cyclosporine-A 62.8 15.4 3.6 **Direct comparison_Mortality rates:** Pred vs placebo: OR, 0.14; 95% CI, 0.04-0.52), p<0.05. pred vs AZA: OR, 0.29; 95%CI, 0.06-1.51), ns. pred + AZA vs. placebo: OR, 0.12; 95% CI, 0.03-0.46), p< 0.05. pred + AZA vs. AZA: OR, 0.10; 95% CI, 0.02-0.42), p<0.05. **Adverse events:** The frequencies and percentages of adverse events were not recorded in the majority of articles. Adverse events associated with pred and bude treatment were as follows: Cushingoid appearances, including moon face, acne and hirsutism; diabetes mellitus; hypertension; and cataracts.	

		The adverse events following AZA therapy were gastrointestinal bleeding, leucopenia, trombopenia and arthralgia. Combination therapy with pred + AZA exhibited a markedly lower reported frequency of adverse events compared with pred monotherapy. Author's Conclusion: In conclusion, the results of the present study based on relatively small numbers suggest that treatment with pred alone or in combination with AZA remain the standard treatment for AIH. Bude in combination with AZA may be the most appropriate treatment for non-cirrhotic patients. However, bude + AZA as frontline therapy in adults with AIH requires additional large-scale studies with a longer duration of follow-up histology and a focus on dose-response. Additionally, development of other prospective treatments, which may be used as alternative therapies or first line therapies, and their subsequent evaluation in clinical RCTs is required.	

Methodical Notes

Summary of Findings Result: The overall certainty of evidence was graded as moderate for outcome mortality rate and remission rate.

Cochrane Risk of Bias Tool 1 (RCT): *1 Bewertung(en)*

Kirk, A P. Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. Gut. 21. . 1980

Population	Intervention / Comparison	Outcomes/Results	Methodical Notes
Evidence level: n/a Study type: Prospective randomized controlled trial. Number of Patients: 49 patients. Recruiting Phase: 1963 to 1967 Inclusion Criteria: Patients of the Royal Free Hospital, not received	Intervention: Steroid treatment: prednisolone 15 mg daily. Comparison: Those in the control group did not receive a placebo, as it was felt essential to	Primary: Survival Secondary: Factors associated with survival Results: Long term follow-up (at least 10 years) analyzed here. 5 of 49 patients excluded as clinical diagnosis of chronic active hepatitis untenable. Corticosteroids were given for periods ranging	Funding Sources: n.s. COI: n.s. Randomization: yes Blinding: no Dropout Rate/ITT-Analysis: 1 lost to follow-up Notes: Cochrane risk of bias tool

corticosteroid therapy. Children and adults. Exclusion Criteria: -	identify those patients receiving corticosteroids.	between six months and 13 years (mean 4.5 years). <u>Survival (10 years):</u> - Control: Six of the original 22 control patients (27%)(four never having received corticosteroids) Prednisolone: 13 of the initial 22 treated patients (63 %). <u>Time of death in control and prednisolone treated patients:</u> Control: 0-5 years n= 14, 6-10 years n=2 Prednisolone: 0-5 years n= 4, 6-10 years n= 4. <u>Median survival times:</u> - control 3.3 years - treatment groups 12.2 years. The effect of treatment in improving survival is statistically significant (P = 0.03). <u>Factors associated with survival:</u> Numbers are too small for definite conclusions, but there is some indication that the six untreated male patients had a poorer survival than the 16 untreated females (log rank test, P=0.02). Age, antinuclear factor, serum transaminase level, and presence of cirrhosis at diagnosis had no effect on survival. <u>Causes of death:</u> Hepatocellular failure was the mode of early (first five years) death in five of 14 untreated patients, but in none in the treatment group. <u>Serum Aspartate Transaminase:</u> The mean values of serum aspartate transaminase in the six control and 13 treated patients showed a fall over the first four years and then reached a plateau between normal and twice normal.	(Rob)-1: 1 questions(s) were considered to be unclear risk of bias; 1 question(s) were considered to be high risk of bias Overall risk of bias: Low

		Author's Conclusion: Prednisolone therapy significantly improved survival by reducing mortality in the early active phase of the disease.	

Schlüsselfrage:

PICO 2.2 AIH Therapie

Population: AIH patient
Intervention: Budesonide
Comparison: Prednisolone
Outcome: Rate of induction of biochemical remission without steroid-related side effects, Survival // progression of fibrosis // Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G

Inhalt: *2 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Manns, Michael P 2010	n/a	prospective, double-blind, randomized, active-controlled, multicenter, phase IIb trial
Woynarowski, M. 2013	n/a	Randomized, active-controlled, multicenter phase IIb study

Cochrane Risk of Bias Tool 1 (RCT): *2 Bewertung(en)*

Manns, Michael P. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. Gastroenterology. 139. . 2010			
Population	**Intervention / Comparison**	**Outcomes/Results**	**Methodical Notes**
Evidence level: n/a Study type: prospective, double-blind, randomized, active-controlled, multicenter, phase IIb trial Number of Patients: 208 Recruiting Phase: March 2001 and November 2006. Inclusion Criteria: Patients 10–70 years of age were eligible for the study if they had (1) either a first diagnosis of acute AIH based on liver biopsy results obtained ≤3 months before screening or were experiencing relapse after a previous diagnosis of AIH based on histology findings ≤12 months before screening, according to the criteria of the International Autoimmune Hepatitis	Intervention: Budesonide (3mg three times daily, or 3 mg twice daily, after biochemical remission) in combination with azathioprine. (n = 103) Patients who already showed biochemical remission after 3 months in segment A were eligible to enter segment B. Patients without biochemical remission at month 6 could also proceed to segment B at the investigator's discretion. During segment B, all patients were treated with budesonide (3 mg three times daily or twice daily). Azathioprine was administered at a dose of 1–2 mg/kg/d, according to clinical judgment, throughout both segments A and B. Comparison: Prednisone (starting dose 40	Primary: complete response to therapy, defined as complete biochemical remission (ie, serum AST and ALT within normal range determined by a central laboratory) at the patient's last visit of segment A, and the absence of predefined steroid-specific side effects (ie, moon face, acne, buffalo hump, hirsutism, striae, diabetes, glaucoma, and increased intraocular pressure) throughout segment A. Secondary: complete biochemical remission and the occurrence or absence of steroid-specific side effects. Results: Results of segment A (6 month double-blind) double-dummy controlled study	Funding Sources: This clinical study was supported by Dr. Falk Pharma. COI: Stated, see full text article Randomization: This was a 6-month double-blind, double-dummy, controlled study (segment A) with a further 6-month openlabel phase (segment B) Blinding: Double-blind study Dropout Rate/ITT-Analysis: Intention-to-treat analysis was performed. Notes: Cochrane risk of bias tool (Rob)-1:

Group; (2) thiopurine methyltransferase activity and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) levels in the normal range; (3) serum alanine aminotransferase (ALT) levels or serum aspartate aminotransferase (AST) levels 2 times higher than the upper limit of normal (ULN), (4) normal levels of 1-antitrypsin, serum copper, and ceruloplasmin; and (5) elevated levels of gamma-globulins or IgG. Exclusion Criteria: Presence of hepatitis A, B, C, D, or E virus infection; primary biliary cirrhosis; primary sclerosing cholangitis; Wilson disease or hemochromatosis; liver cirrhosis; fulminant liver failure; recent treatment with drugs having known liver toxicity; and parenteral administration of blood or blood products within 6 months before screening	mg/d tapered to 10 mg/d) in combination with azathioprine (n = 105)	**Complete response (defined as serum AST and ALT within normal range and absence of steroid-specific side effects) at 6 months** Intention-to-treat analysis: The primary end point was achieved in 47/100 patients given budesonide (47.0%) and in 19/103 patients given prednisone (18.4%) (p < .001; 97.5% 1-side confidence interval [CI] 16.2). **Complete biochemical remission rate e (ie, serum AST and ALT within normal range at the end of segment A) at 6 months** Intention-to-treat analysis: At 6 months, complete biochemical remission occurred in 60% (60/100) of the patients given budesonide versus 38.8% (40/103) of those given prednisone (P .001; CI: 7.7) **Adverse events** Both study medications were well tolerated. Treatment-emergent adverse drug reactions reported in the budesonide (n 102) and prednisone (n 105) cohorts included weight increase (5.9%/19.0%), headache (11.8%/ 7.6%), mood alterations (9.8%/7.6%), muscular weakness (4.9%/7.6%), hypertension (2.9%/6.7%), and insomnia (1.0%/4.8%). 72.0% of those in the budesonide group did not develop steroid-specific side effects versus 46.6% in the prednisone group (P < .001; CI 12.3).	2 questions were considered to be unclear risk of bias Overall risk of bias: Low

		Results of Segment B Open label **Complete response** No significant difference was observed in the rate of complete response between patients initially randomly assigned to budesonide or prednisone at the completion of segment B, during which all patients received budesonide. The proportion of patients with a complete response at the end of segment B was 95/173 (54.8%), which was mainly because of a reduction of steroid side effects. Levels of IgG and total gamma globulins were comparable in both treatment groups at 12 months, but IgG normalization was achieved later in the budesonide arm. **Adverse events** Among 87 patients who were initially given prednisone and then received budesonide after 6 months, steroid-specific side effects decreased from 44.8% to 26.4% at month 12 (P < .002). Author's Conclusion: Oral budesonide, in combination with azathioprine, induces and maintains remission in patients with noncirrhotic AIH, with a low rate of steroid-specific side effects	

Woynarowski, M. et al. Budesonide versus prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents. J Pediatr. 163. 1347-53.e1. 2013			
Population	**Intervention / Comparison**	**Outcomes/Results**	**Methodical Notes**

Evidence level: n/a Study type: Randomized, active-controlled, multicenter phase IIb study Number of Patients: 46 patients Recruiting Phase: no description. Inclusion Criteria: Patients with AIH aged 9-17 years, The diagnosis of AIH was established according to the criteria of the International Autoimmune Hepatitis Group. 25 Patients enrolled in the study had either a first diagnosis of acute AIH or had experienced a relapse of previously diagnosed AIH based on liver biopsy analysis performed within 12 months before screening. Patients had serum alanine aminotransferase (ALT) and/or serum aspartate aminotransferase (AST) levels at least twice the upper limit of normal, along with elevated levels of gammaglobulins and IgG. All patients exhibited normal thiopurinemethyl - transferase activity, normal levels of adre- nocorticotrophic hormone, a1-antitrypsin, ceruloplasmin, and serum copper. Exclusion Criteria: Presence of hepatitis A, B, C, D, E, or G virus infection; primary biliary cirrhosis; primary sclerosing cholangitis; Wilson disease; hemochro- matosis; cirrhosis; fulminant liver failure; recent treatment with drugs with known liver toxicity; and parenteral administration of blood or blood products within 6 months before screening.	Intervention: Budesonide 3 mg 3 times daily or 3 mg twice daily after biochemical remission) Comparison: Prednisone (starting dose 40 mg/day, tapered to 10 mg/day according to a fixed high-dose or a low-dose regimen for early treatment responders)	Primary: Complete response to therapy, defined as complete biochemical remission at the patient's last visit in segment A and the absence of predefined steroid-specific side effects throughout segment A Secondary: Complete biochemical remission, occurrence or absence of steroid-specific side effects, complete response, biochemical response, and the absence of steroid-specific side effects were described at month 12 of the study in all patients receiving both budesonide and azathioprine and in patients who had switched from prednisone to budesonide after month 6. Results: **Complete response to therapy without steroid-specific side effects:** Budenoside vs. prednisone 6 months n = 3/19(16%) vs. 4/27(15%) 12 months n = 6/19(32%) vs. 9/27(33%) **Biochemical remission** Biochemical remission at this time point in the study was achieved in 6 of 19 (32%) in the budesonide group and in 9 of 27 (33%) of those in the prednisone group. Differences were not statistically significant. **Mean ALT concentration baseline vs months 6 mean:** budesonide 338 U/L to 53 U/L (P < .001) prednisone 510 U/L to 74 U/L (P < .001) **Mean IgG concentrations baseline vs months 6 mean** budesonide 2760 to 1884 mg/dL; P < .001 prednisone 2910 to1682 mg/dL; P < .001.	Funding Sources: declared. COI: declared. Randomization: 1:1 randomization, sequence not described. Blinding: Double blinded study Dropout Rate/ITT-Analysis: no description. Notes: Cochrane risk of bias tool (Rob)-1: 2 unclear risk of bias observed. Overall low risk bias.

		Adverse events Budesonide(n=19) vs prednisolone (n=27) moonface 11% vs. 44% P = 0.1 acne 21% vs. 26% P = NS skin striae 5% vs. 11% P = NS 6 months % patient without steroid specific side effects 53% vs. 37% P = NS 12 months % patient without steroid specific side effects 95% vs. 96% P = NS Mean weigth gain at month 6 1.2kg vs. 5.1kg P = 0.06 Mean weigth gain at month 12 0.5kg vs. -2.8kg P = 0.01 Author's Conclusion: Oral budesonide with azathioprine can induce and maintain remission in pediatric patients with AIH and may be considered an alternative therapy to prednisone. The treatment causes fewer side effects and does not lead to weight gain; however, it may be less effective than prednisone in inducing remission.	

Schlüsselfrage:

PICO 2.3 AIH Therapie

Population: AIH patient without biochemical remission under first-line treatment (azathioprine)
Intervention: Tacrolimus OR Ciclosporine OR TNFalpha blocking agents (infliximab/adalimumab)
Comparison: Mycophenolate mofetil
Outcome: Rate of biochemical remission, Survival OR progression of fibrosis // Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G

Inhalt: *4 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Abdollahi, M. 2020	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Two crictical flaws (items 2 and 7), Two non-critical flaws (items 10 and 12) Overall quality of evidence: Moderate.	Systematic review and meta-analysis (21 retrospective studies)
Efe, C. 2018	n/a	Retrospective cohort study
Nastasio, Silvia 2019	n/a	Retrospective cohort study
Zizzo, Andréanne N 2017	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: One critical flaw (item 2), Two non-critical flaws (items 10 and 12) Overall quality of evidence: Moderate. **Article nominated bei guideline expert working members**	Systematic review and Meta-Analysis

AMSTAR 2: Systematic Reviews: *2 Bewertung(en)*

Abdollahi, M. et al. Tacrolimus and mycophenolate mofetil as second-line treatment in autoimmune hepatitis: Is the evidence of sufficient quality to develop recommendations?. World J Gastroenterol. 26. 5896-5910. 2020			
Overall confidence/Study Types	**P - I - C**	**Outcomes/Results**	**Literature References**
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Two crictical flaws (items 2 and 7), Two non-critical flaws (items 10 and 12) Overall quality of evidence: Moderate.	Population: Patients over 18 years with AIH who failed or were unable to tolerate first-line therapy prior to liver transplantation Intervention: Tacrolimus	Primary: Biochemical remission (This was defined as the disappearance of symptoms, normal serum bilirubin, γ-globulin and serum aminotransferase levels) Secondary: occurrence of adverse events and mortality	21 studies were included: Tacrolimus: Zolfino et al. 2002, Aqel et al. 2004, Chatur et al. 2005, Larsen et al. 2007, Yeoman et al. 2011, Tannous et al. 2011, Than et al. 2016, Efe et al. 2017, Pape et al. 2020

Study type: Systematic review and meta-analysis (21 retrospective studies) Databases: PubMed, EMBASE and Cochrane Central Register, with additional searching of the clinical trials website at www.clinicaltrials.gov Search period: Inception through October 2019 Inclusion Criteria: Randomized or nonrandomized controlled trials, case series of any duration, cohort studies, and reports that provided data on patients over 18 years with AIH who failed or were unable to tolerate first-line therapy prior to liver transplantation. Studies that used tacrolimus and/or MMF had to report on the disease outcomes studied. Exclusion Criteria: Studies that reported data for AIH in children or adolescents aged ≤ 18 years, because they have a more aggressive disease, often with a more acute presentation[22] and they therefore need a different management ; or that reported data on patients who had had a liver transplantation.	and/or Mycophenolate mofetil. Comparison: /	Results: 21 retrospective studies were included. Nine studies reported data on tacrolimus and 16 on MMF. In the tacrolimus studies, the average follow-up time was longer than in the MMF studies (51 mo vs 38 mo), patients were younger (mean age 37.8 years vs 42.8 years) and more females (73.3% vs 71.2%) were observed. Applied dosages varied between 2.0 and 6.0 mg daily of tacrolimus, and between 0.5 g and 2.0 g daily of MMF. <u>Biochemical remission</u> In 157 patients treated with tacrolimus, the overall pooled prevalence of biochemical remission was 68.9% (95%CI: 60.4-76.2), and in 427 patients with MMF 59.6% (95%CI: 54.8-64.2). Overall, 15 studies specified response rates according to the reason for using tacrolimus or MMF. In patients with intolerance to standard therapy, the pooled biochemical remission rate for tacrolimus was 56.6% (CI: 43.4-56.6), and 73.5% (CI: 58.1-84.7) for MMF. Among non-responders 59.1% (CI: 48.7-68.8) did respond to tacrolimus, while 40.8% (CI: 32.3-50.0) responded to MMF. <u>Pooled Adverse events rate</u> The pooled adverse event rate for tacrolimus was 25.5% (95%CI: 12.4-45.3) and for MMF was 24.1% (95%CI: 15.4-35.7). <u>Pooled Mortality rate</u> The studies reported 14 deaths occurring in a total of 157 patients (8.9%) treated with tacrolimus and 22 deaths in 427 patients	MMF: Richardson et al. 2000, Zolfino et al. 2002, Devlin et al. 2004, Chatur et al. 2005, Czaja et al. 2005, Inductivo-Yu et al. 2007, Hlivko et al. 2008, Hennes et al. 2008, Wolf et al. 2009, Sharzehi et al. 2010, Yeoman et al. 2011, Baven-Pronk et al. 2011, Jothimani et al. 2014, Roberts et al. 2018, Efe et al. 2017, Giannakopoulos et al. 2019

		(5.2%) treated with MMF. The pooled mortality rate was 11.5% (95%CI: 7.1-18.1) in the tacrolimus group and 9% (95%CI: 6.2-12.8) in the MMF group. Author's Conclusion: Tacrolimus might be a promising alternative drug in the efficient treatment of AIH patients who did not respond to first-line treatments (it was effective in 59.1% of those non-responders treated as second-line), while MMF is considered effective in 73.5% of patients who proved to be intolerant to first-line therapy. However, we found that the quality of evidence is not high, and it is thus questionable whether these results should be worked into a clinical guideline. Well-planned, prospective, multicenter studies of second-line treatments for patients with AIH would help to define the optimal dose, treatment schedule, required duration, and treatment endpoints. In addition, such studies should perform close monitoring of the side-effects. Future prospects in AIH treatments, especially in refractory patients, will be establishing individualized approaches to develop more effective and better tolerated novel therapies.	

Methodical Notes

Summary of Findings Result: Tacrolimus:
The Quality of evidence was graded as VERY LOW for Biochemical remission, Adverse events and Mortality.

MMF:
The Quality of Evidence was graded as VERY LOW for Biochemical remission, Adverse events and Mortality.

Zizzo, Andréanne N. Second-line Agents in Pediatric Patients With Autoimmune Hepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 65. . 2017			
Overall confidence/Study Types	**P - I - C**	**Outcomes/Results**	**Literature References**
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: One critical flaw (item 2), Two non-critical flaws (items 10 and 12) Overall quality of evidence: Moderate. **Article nominated bei guideline expert working members** Study type: Systematic review and Meta-Analysis Databases: MEDLINE (from 1946 to April 2015), MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations (April 15, 2015), Embase Classic and Embase (from 1947 to April 2015), the Cochrane Central Register of Controlled trials (April 2015), ProQuest Dissertations & Theses Full Text (from 1861 to 2014), and SCOPUS Search period: See databases Inclusion Criteria: children less than 18 years with a diagnosis of AIH, a description of initial treatment with standard therapy of prednisone and/or azathioprine, a description of treatment failure defined as either intolerance to treatment adverse effects or failure to reach normalization of liver transaminases based on age cutoffs, and second-line	Population: children less than 18 years with a diagnosis of AIH Intervention: second-line intervention with any dose of either mycophenolate mofetil, cyclosporine, tacrolimus, rituximab, budesonide, or sirolimus Comparison: /	Primary: The primary outcome was the response rate after 6 months on a second-line agent. Response was determined as complete normalization of liver aspartate aminotransaminase (AST) and/or alanine aminotransaminase (ALT) levels. Secondary: rate and type of adverse reactions attributed to the individual interventions. Results: **mycophenolate mofetil (6 studies, n = 34)** **Rate of response** The overall proportion of standard-treatment-refractory patients who responded to MMF after 6 months was estimated at 36% (95% CI (16–57%); I 2 = 51%). **Adverse events** Studies on MMF reported no occurrences of nausea or vomiting. The study by Hennes el al reported abdominal pain in 1 of 4 children. The study by Aw et al reported leukopenia in 28% (7/25) of children and abdominal pain in 2 of 25 children. The pooled overall adverse event rate was estimated at 45% (95% CI (25–68%)) <u>Tacrolimus (2 studies, n = 4)</u> **Response rate** The overall proportion of standard-treatment-refractory patients who responded to tacrolimus therapy after 6 months was estimated at 50% (95% CI (0–100%); I 2 = 79%).	21 studies were included: Richardson 2000, Zolfino 2002, Hennes 2009, Aw 2009, Jimenez 2012, Lee 2015, Larsen 2007, Marlaka 2012, Debray 1999, Malekzadeh 2001, Sciveres 2004, Nastastio 2011, Zandieh 2008, Kurowski 2014, D'Agostino 2013

intervention with any dose of either MMF, cyclosporine, tacrolimus, rituximab, budesonide, or sirolimus because no specific guidelines currently delineate therapeutic ranges in AIH treatment Exclusion Criteria: Single case reports, letters to the editor, and commentaries were excluded. Studies were excluded if they only included adult patients, included only 1 pediatric case, or if the interventions of interest were being used as first-line therapy		**Adverse events** Most studies on tacrolimus reported no occurrences of renal insufficiency, arterial hypertension, generalized edema, or opportunistic infections. One study reported headache in 30% (6/20) of children and 25% (4/20) had abdominal pain (29). The pooled overall adverse event rate was estimated at 42% (95% CI (0–85%)). **Cyclosporine (4 studies, n = 15)** **Response rate** The overall proportion of standard-treatment-refractory patients who responded to cyclosporine as a second-line agent after 6 months of therapy was estimated at 83% (95% CI (66–100%); I 2 = 12%). **Adverse events** Studies on cyclosporine reported no occurrences of paresthesias. The study by Debray et al reported 1 child developing tremor and another, hypertension. They also reported a decrease in glomerular filtration rate that quickly improved with a dose decrease in 3 of their patients. Gum hyperplasia and hypertrichosis were reported in 2 studies with the majority of data originating from the abstract publication by Nastasio et al. These adverse effects were described as mild and resolved with dose tapering in all but 1 patient who required the drug to be discontinued. The pooled adverse event rate was estimated at 78% (95% CI (54%–100%)). **Budesonide**	

		Rate of response One study measured the effect of budesonide on children with AIH that were not responding to standard first-line therapy with prednisone and azathioprine. They reported 100% response in their 2 patients, based on normalization of ALT and AST levels following 6 months of budesonide therapy. **Adverse events** The study by Zandieh et al stated that no adverse events had been reported on budesonide but does not specify how this was determined. **Sirolimus** The study by Kurowski et al described 4 children with AIH who were treated with sirolimus as second-line. Of the 2, that were studied to at least 6 months, both were reported as responders. Data on time to response on 1 of the 2 patients were missing. The 2 other patients only had data up to 3 months during which time they had not shown evidence of response. **Rituximab** The study by D'Agostino et al described 2 children with AIH who were treated with rituximab and both responded by 3 months. Author's Conclusion: Cyclosporine had the highest response rate at 6 months in children with standard-treatment-refractory AIH; however, it also had the	

		highest rate of adverse events. MMF was the second most efficacious option with a low adverse effect rate.	

Methodical Notes

Summary of Findings Result: The overall certainty of evidence was graded as very low for outcome response rate in MMF studies (0.364 (0.158-0.570)), Tacrolimus studies (0.500 (0.000-1.00)), Cyclosporine studies (0.836 (0.661-1.00)), Budesonide studies (2/2 (100%)), Sirolimus studies (2/4 (50%)), Rituximab studies (2/2 (100%))

The overall certainty of evidence was graded as very low for outcome adverse events in MMF, Tacrolimus, Cyclosporine, Budesonide, Sirolimus and Rituximab studies

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: *2 Bewertung(en)*

Efe, C. et al. Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil as Second-Line Therapies for Pediatric Patients with Autoimmune Hepatitis. Dig Dis Sci. 63. 1348-1354. 2018

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Retrospective cohort study	Funding sources: None declared. Conflict of Interests: Declared.→ Randomization: - Blinding: - Dropout rates: No dropouts losses to follow-up described.	Total no. patients: 38 pediatric AIH patients from 13 hospitals Recruiting Phase: no description Inclusion criteria: AIH patients who received MMF or tacrolimus due to intolerance or non- response to standard therapy. Patients were recruited from 13 centers in Europe, USA, and Canada. Exclusion criteria: Patients with poor compliance to therapy or insufficient information for an AIH diagnosis and patients with AIH-PSC overlap (either concomitant or consecutively) were excluded	Interventions: MFF (20–40 mg/kg twice daily) Comparison: Tacrolimus (0.05–0.1 mg/kg twice daily)
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale(NOS) for cohort studies: 7/9 Downgrade due to 0 stars in the comparability domain. Author's conclusion: Long-term therapy with MMF or tacrolimus was generally well tolerated by pediatric patients with AIH. Both MMF and tacrolimus had excellent efficacy in patients intolerant to corticosteroid or azathioprine. Tacrolimus might be more effective than MMF in patients failing previous therapy.		

Outcome Measures/results	Primary Biochemical response, adverse events Secondary -	Results: Complete response (all groups) MMF 10/18 (55.6%) vs. Tacrolimus 13/20 (65%), p= 0.552 **Biochemical response in group 1** MMF 8/9 (88.9%) vs. tacrolimus 7/8 (87.5%),p = 0.929 **Biochemical response in group 2** MMF 2/9 (22.2%) vs. tacrolimus 6/12 (50%),p = 0.195 Adverse events: MMF 8/18 (44.4%) vs. Tacrolimus 12/20 (60%), p= 0.338

Nastasio, Silvia. Long-term follow-up of children and young adults with autoimmune hepatitis treated with cyclosporine. Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 51. . 2019

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Retrospective cohort study	Funding sources: Not stated. Conflict of Interests: None declared. Randomization: / Blinding: / Dropout rates: /	Total no. patients: 20 Recruiting Phase: Retrospectively from 1993 to 2004 and prospectively from 2004 to 2015 Inclusion criteria: Twenty patients with AIH who were treated with CSA for at least 4 years were included. Exclusion criteria: Not stated	Interventions: Cyclosporine (CSA) as as first or second-line treatment. Indications for first-line treatment were the following: disease severity (4), patient steroid refusal(1), and presence of relative contraindication to steroid use (7) (age < 3 years, growth retardation, pubertal growth spurt in progress, overweight/obesity, candidiasis). CSA was used as a second-line treatment in patients who were non-responders (5) or intolerant to conventional treatment (3). Patients receiving second-line CSA treatment were all previously treated with PDN and AZA/mycophenolate mofetil (MMF). Patients received CSA for a median time of 6.3 years (range 4–15.5), alone or in combination with AZA or MMF and/or prednisone. Ursodeoxycholic acid was added in ASC patients. CSA was administered, in all cases, orally with a daily dosage ranging between 1.5 and 8 mg/kg with the aim to obtain and maintain initial trough blood levels of 150–200 ng/mL. Once remission was achieved, CSA doses were reduced to maintain trough levels between 100 and 150 ng/mL and, after 1 year oftreatment, between

			50 and 70 ng/mL. Comparison: /
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 7 /9 stars. Downgrade due to 0 stars in comparability domain **Article nominated bei guideline expert working members** Author's conclusion: CSA was effective and safe in the long-term treatment of our cohort of patients with AIH, tailoring the treatment remains key-points during CSA administration		
Outcome Measures/results	Primary Disease remission (disappearance of symptoms, normalization of aminotransferases and gamma glutamyltranspeptidase activities, normalization ofIgG levels, negative or < 1:40 autoantibody titre), incomplete response (partial improvement in clinical and laboratory features without normalization, with or without the need for second or third-line treatment) or treatment failure (worsening clinical, laboratory, and histological features despite compliance with therapy), Development of side effects Secondary /	Results: **Response to treatment and outcome in 12 patients receiving cyclosporine as first-line treatment** CSA treatment was associated with a 100% initial clinical and biochemical remission rate after a median period of 8.5 weeks (range: 4–36 weeks). No statistically significant difference was found in the time to achieve remission in patients receiving CSA as a first- and second-line treatment (P = 0.10). At the end of a median follow-up of 8.6 years (range 4–20.4 years), all patients are alive with their native liver. One patient is listed for liver transplant <u>Complete remission at the end of follow-up (n=10)</u> Ten of 12 patients are in complete remission atthe end offollowup (AIH-1, n = 2; AIH-2, n = 6; ASC n = 2) **Response to treatment and outcome in 8 patients receiving cyclosporine as second-line treatment** CSA treatment was associated with initial clinical and biochemical remission in a median period of 6 weeks (range: 4–8 weeks) in all patients but two who were shifted to CSA despite being in remission with conventional treatment, because of severe obesity and severe growth impairment. At the end of a median follow-up of 8.6 years (range 4–20.4 years) all patients are alive with their native liver. Two are listed for liver transplant. <u>Complete remission at the end of follow-up</u> Five of 8 patients are in complete remission at the end of a follow-up (AIH-1, n = 2; AIH-2, n = 2; ASC, n = 1)

		Adverse events Hypertrichosis was observed in 9 of 20 patients (45%), it resolved in all patients either spontaneously or after cyclosporine tapering. Eleven patients (55%) presented gingival hyperplasia which disappeared in all once cyclosporine dosage was reduced. A significant increase in serum creatinine levels up to 1.2 mg/dL and 0.96 mg/dL was observed in 2 patients (10%), respectively. Neither arterial hypertension nor any other known CSA-related side effects were registered throughoutthe entire follow-up period **Prognostic indicators of treatment outcome** Univariate analysis showed that 2 of the investigated variables were significantly associated with treatment outcome. Specifically, anunfavorable outcome (non-responder group) was associated with signs of cirrhosis at diagnosis ($p = 0.03$) and presence of relapses during CSA treatment ($p = 0.04$)

Schlüsselfrage:

PICO 2.5 AIH Therapie

Population: AIH patient under treatment with azathioprine
Intervention: Monitoring of treatment with azathioprine metabolites (6-TGN and 6-MMP)
Comparison: No monitoring of treatment with azathioprine metabolites (6-TGN and 6- MMP)
Outcome: Rate of biochemical remission OR rate of azathioprinerelated side effects, Survival OR progression of fibrosis // Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G

Inhalt: *1 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Candels, Lena S 2021	n/a	Matched retrospective cohort study

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: *1 Bewertung(en)*

Candels, Lena S. Towards personalised medicine in autoimmune hepatitis: Measurement of thiopurine metabolites results in higher biochemical response rates. Journal of hepatology. 75. . 2021			
Evidence level	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a Study type: Matched retrospective cohort study	Funding sources: MAH is supported by a European Association for the Study of the Liver (EASL) Registry Grant (Liver Disease in Pregnancy), The King's College Hospital NHS Trust Charity (Orpin Bequest), and The Kelly Group. Conflict of Interests: None. Randomization: / Blinding: / Dropout rates: 20/214 were lost to follow-up.	Total no. patients: 214 Recruiting Phase: 1999-2019 Inclusion criteria: Setting: outpatient clinic at King's College Hospital Denmark 109 patients with AIH were identified as having thiopurine metabolite measurements between 1999-2019. Additionally, 105 patients with AIH on a weight-based thiopurine regimen who had never had metabolite levels measured, were also identified. Exclusion criteria: Liver transplant patients were excluded	Interventions: Patients with AIH managed with thiopurine metabolite levels (personalised medicine) (n = 109), Follow up median length = 11 (2-22) years) Comparison: Age-sex matched Patients with AIH managed with traditional weight-based dosing without metabolite levels (n = 105), Follow up median length = 13 (2-22) years
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 6 /9 stars.		

	A referral bias exists in relation to disease severity in this study. Metabolite testing is expensive, so is typically reserved for patients with suspected non-adherence, failure to achieve BR, loss of BR or significant side effects. In this study, those who had metabolite testing therefore had more severe or difficult-to-treat disease which warranted referral to a specific clinician with disease expertise (MAH). Author's conclusion: A strategy of personalised medicine using metabolite levels can optimise treatment regimens in AIH, resulting in fewer ADRs whilst maintaining BR.	
Outcome Measures/results	Primary Biochemical response: BR was defined as serum aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and IgG/globulin levels within the normal range. Secondary /	Results: All patients received standard thiopurine therapy: 202 (94%) received AZA and 12 (6%) received MP. Patients who had metabolites measured were on a mean dose of 8.5 ± 9.0 mg/day, while those in the non-metabolite group were on 5.6 ± 2.9 mg/day (p = 0.020). **Biochemical response at 6 month follow-up** Patients with metabolite measurements were more likely to maintain BR within 6-month follow-up compared to those without measurements (77% vs. 60% respectively, p = 0.008), despite similar risk profiles between groups. This remained true with data analysis based on clinicians who measure metabolites and those who do not (BR at 6 months: 84% vs. 64%, p = 0.016).

Schlüsselfrage:

PICO 2.6 AIH Therapie

Population: AIH patient under treatment in biochemical remission
Intervention: Drug withdrawal guided by liver biopsy (histological activity of AIH)
Comparison: Drug withdrawal not guided by liver biopsy
Outcome: Rate of relapse, Elevated liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AND/OR AST

Inhalt: *4 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Ben Merabet, Y. 2021	n/a	Retrospective cohort study
Çavu?, B. 2022	n/a	Retrospective Cohort study
Guirguis, J. 2018	n/a	Retrospective observational study
Hartl, Johannes 2015	n/a	Cohort study

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: *4 Bewertung(en)*

Ben Merabet, Y. et al. Sustained Remission After Treatment Withdrawal in Autoimmune Hepatitis: A Multicenter Retrospective Study. Dig Dis Sci. 66. 2107-2117. 2021			
Evidence level	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a Study type: Retrospective cohort study	Funding sources: None. Conflict of Interests: None. Randomization: / Blinding: / Dropout rates: /	Total no. patients: 39 Recruiting Phase: 1988 - 2017 Inclusion criteria: **Setting:** five University hospitals and two private practice centers from France. **Inclusion criteria:** (1) fulfilled the revised criteria of the International Autoimmune Hepatitis Group (IAHG) for the diagnosis of definite or probable AIH; (2) had a sustained biochemical remission on first-line immunosuppressive therapy as defined in AASLD and EASL guidelines i.e., complete normalization of serum aminotransferases and γ-globulins or IgG; (3) had a liver biopsy following sustained biochemical remission or stopped treatment without liver biopsy according to the decision of the physician in charge of the patient. Patients with overlap syndrome associating AIH and primary biliary cholangitis	Interventions: All patients underwent liver biopsy at the time of diagnosis. According to the clinician's decision, the biopsy was repeated in some patients after sustained biochemical remission to evaluate the risk of relapse in case of treatment withdrawal. Comparison:

		(PBC) as defined by Chazouillères et al. were also included. Exclusion criteria: Missing data, non responders to first line treatment, responders still on first line treatment without second liver biopsy, type 2 AIH, not treated, no biopsy at diagnosis	
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 6 /9 stars. Downgrade due to 0 stars in comparability domain. Author's conclusion: This study indicates that older age, mild-to-moderate fbrosis at diagnosis and serum aspartate aminotransferases in the lower range of normal are independent predictors of histological response in AIH with prolonged biochemical response. The relapse rate after treatment withdrawal may be limited to 25% at 64 months when patients are selected on the basis of prolonged biochemical remission and, when available, histological response.		
Outcome Measures/results	Primary relapse-free survival, Secondary /	Results: Thirty-nine patients with a prolonged biochemical remission discontinued the treatment after a median treatment of 61.4 months (range 25.3–268.9) and a median biochemical remission of 48.6 months (range 20.3–157.8). the probability of relapse was 12% at 12 months and 25% at 64 months. The median time of relapse was 9.4 months (range 1.5–64). Sustained response (n=32), relapse (n = 7) Twenty-four of these patients (61.5%) had a liver biopsy before the treatment withdrawal. The great majority of them, 21 out 24, were histological responders. Among them, two relapsed at 2 and 10 months after treatment withdrawal. .	

Çavu?, B. et al. Is there any predictor for relapse after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis patients in the real life?. Int J Immunopathol Pharmacol. 36. 3946320221077860. 2022

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Retrospective Cohort study	Funding sources: None. Conflict of Interests: None. Randomization: / Blinding: / Dropout rates: /	Total no. patients: 18 Recruiting Phase: 1990 and 2015 Inclusion criteria: The treatment was discontinued in patients receiving treatment for at least 2 years, who had no complaints and whose aminotransferases were normal. Patients who agreed to a biopsy before the treatment discontinuation and whose biopsies resulted between 0 and 4 according to the hepatitis activity index (HAI)12—indicating minimal hepatitis and/or inflammation—were accepted to meet the treatment discontinuation criteria.	Interventions: Drug withdrawal guided by liver biopsy Comparison: /

		Exclusion criteria: Not stated.	
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 6 /9 stars. Downgrade due to 0 stars in comparability domain. Author's conclusion: In patients with AIH, relapse occurs in two-thirds of patients within an average of 19 month after the discontinuation of the medication. Most relapses occur at the early period and they are accompanied by an acute hepatitis attack.		
Outcome Measures/results	Primary When an increase occurred in AST values more than two times the normal after the treatment was interrupted, the case was considered as a relapse. Secondary /	Results: Liver biopsy was performed in eight patients whose treatment was withdrawn, and it revealed no portal inflammation, and relapse occurred in four patients. The mean treatment duration was 101 ± 75 months (24–280) before treatment withdrawal. The relapse rate was 67% (n = 12) in patients with drug withdrawal. Relapse occurred within an average of 19 months after the treatment withdrawal. We could not find any predictors for relapse. In our study, 56.3% of the patients with drug withdrawal had liver biopsy just before the drug was discontinued, and although the patients were in remission histologically, the relapse rate was found to be as high as 40% in these patients who were found to be in remission by liver biopsy.	

Guirguis, J. et al. Well-controlled autoimmune hepatitis treatment withdrawal may be safely accomplished without liver-biopsy guidance. Gastroenterol Rep (Oxf). 6. 284-290. 2018

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Retrospective observational study	Funding sources: None stated. Conflict of Interests: Declared. Randomization: - Blinding: - Dropout rates: Not described.	Total no. patients: 34 AIH patients Recruiting Phase: January 2000 until April 2015 Inclusion criteria: At least 18 years of age and experiencing their first episode of AIH. Only patients who started immunosuppressive therapy and were eligible for treat- ment withdrawal based on histological remission upon biopsy, per- sistent normalization or near normalization of their liver enzymes were included in the analysis. Patients should have had at least 2 years of follow-up from the time of the diagnosis and at least 1 year of follow-up after treatment withdrawal. Liver enzymes, IgG levels (whenever available), ANA and ASMA were recorded for all of the included patients. Alanine aminotransferase (ALT) and as- partate	Interventions: TTreatment withdrawal with liver biopsy Comparison: Treatment withdrawal without liver biopsy

		aminotransferase (AST) were recorded every 6 months from the time of the treatment start. Liver enzymes were followed every 6 months for at least 1 year after treatment withdrawal. Exclusion criteria: Patients were excluded if they did not have histologically demonstrated AIH or if their biopsies exhibited overlap with other liver pathologies. Patients with juvenile AIH and patients on agents other than corticosteroids or azathioprine (i.e. tacrolimus or mycophenolate mofetil) were excluded. Lastly, the presence of other diseases that require long-term immunosuppressive treat- ment (i.e. systemic lupus erythematosus) were excluded, but patients with other autoimmune diseases that did not require long-term immunosuppressive therapy were included (i.e. thy-roiditis) in the analysis.	
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies / Case control studies: 6 /9 stars. Downgrade due 0 stars in comparability domain. Author's conclusion: Adults with autoimmune hepatitis and excellent response to therapy for 2 years are candidates for treatment withdrawal without the need for liver biopsy.		
Outcome Measures/results	Primary Flare-free interval within 1 year of treatment withdrawal Secondary likelihood of developing liver decompensation, OLT or death within the first year after treatment withdrawal. Liver decompensation was outlined as the development of coagulopathy, ascites or hepatic encephalopathy, liver enzymes.	Results: **Flare-free rate at 1 year** biopsy 80%(95% CI 41–95%) vs. no biopsy 85% (95% CI: 60–95%) During treatment outcomes: **Total bilirubin mg/dL** no biopsy 0.40 [0.30, 0.60] vs biopsy 0.60 [0.30, 0.80] p = 0.44 **ALT upper limit of normal: Abnormal (≥45)** no biopsy 6/22 (27.3%) vs. biopsy 1/10 (10.0%) p = 0.39 **ALT upper limit of normal: Abnormal (≥90)** no biopsy 1/22 (4.5%) vs. biopsy 0 (0.0%) p = 0.99 **AST upper limit of normal: Abnormal (≥40)** no biopsy 6/22 (27.3%) vs. biopsy 1/10 (10.0%) p = 0.39 **AST upper limit of normal: Abnormal (≥80)** no biopsy 2/22 (9.1%) vs. biopsy 0/10 (0.0%) p = 0.99	

		Post treatment outcomes: **Total bilirubin mg/dL** no biopsy 0.50 [0.40, 0.75] vs. biopsy 0.60 [0.40, 0.80] **ALT upper limit of normal: Abnormal (≥45)** no biopsy 5/24 (20.8) vs. biopsy 3/10 (30.0) p = 0.57 **ALT upper limit of normal: Abnormal (≥90)** no biopsy 1/24 (4.2) vs. biopsy 1/10 (10.0) p = 0.51 **AST upper limit of normal: Abnormal (≥40)** no biopsy 6/24 (25.0) vs. biopsy 2/10 (20.0) p = 0.75 **AST upper limit of normal: Abnormal (≥80)** no biopsy 3/24 (12.5) vs. biopsy 1/10 (10.0) p = 0.99

Hartl, Johannes. Patient selection based on treatment duration and liver biochemistry increases success rates after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis. Journal of hepatology. 62. . 2015

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Cohort study	Funding sources: / Conflict of Interests: None Randomization: / Blinding: / Dropout rates: /	Total no. patients: 28 Recruiting Phase: 2005 to March 2014 Inclusion criteria: Only patients in stable biochemical remission on immunosuppressive monotherapy for a minimum of 2 years were considered eligible for treatment withdrawal. Monotherapy consisted of azathioprine (n = 23), 6-mercaptopurine (n = 1), prednisolone (n = 2), or budesonide (n = 2). Exclusion criteria: Chronic viral hepatitis B and C had been excluded by serological testing in all patients. Drug- and alcohol-induced hepatitis had been excluded by medical history and histological examination.	Interventions: Drug withdrawal guided by liver biopsy Comparison: Drug withdrawal not guided by liver biopsy
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 8 /9 stars. **Article nominated bei guideline expert working members**		

	Author's conclusion: Proper patient selection including a sustained complete biochemical remission on immunosuppressive monotherapy for a minimum of 2 years can markedly improve the success rates of treatment withdrawal. The interpretation of aminotransferase and IgG levels within the normal range could aid in predicting the risk of relapse.	
Outcome Measures/results	Primary requirement of retreatment after drug withdrawal due to rising ALT- and/or IgG-levels above the upper limit of normal (ULN) or reappearance of clinical symptoms. This will be termed relapse hereafter. Secondary /	Results: Out of 28 patients with complete drug withdrawal, 15 patients remained in remission after a minimum follow-up of 1 year after discontinuation of therapy and 13 patients (46%) required reinstitution of treatment. Predictors of relapse: In univariate cox regression analysis, higher levels of ALT (HR 5.95, CI 1.59–22.28, p = 0.008), IgG (HR 4.9; 1.32–18.27; p = 0.002) and c-globulin levels (HR 46.03; CI 1.29–28.06; p = 0.02) were associated with the time to relapse. IgG and c-globulin levels were highly correlated (Spearman's correlation coefficient: 0.53, p = 0.01). The multivariate regression analysis, including ALT and IgG, revealed good evidence for an association between higher levels of ALT (HR 4.35; CI = 1.10–17.07; p = 0.04) and risk of relapse. Serum IgG levels were not significantly associated with relapse in the multivariate analysis (HR = 3.05; CI 0.79–11.85; p = 0.1). There was no evidence for an association between gender, age, IgG levels, ANA or SMA antibody titres at the time of primary diagnosis and risk of relapse. Only 13 out of 30 patients opted for liver biopsy prior to a trial of drug withdrawal. In two patients liver biopsy revealed inflammatory activity (mHAI >3/18 points) despite normal biochemical markers and therefore therapy was not stopped. In 11 patients (85%) liver biopsy confirmed the absence of active inflammation (mHAI 63/18 points) and medication was withdrawn. Five (46%) of the 11 patients with a normal liver histology required retreatment. The relapse rate in the 11 patients with prior liver biopsy and proven histological remission in the study reported here was not different to the failure rate of the whole group of 28 patients (each 46%).

Schlüsselfrage:

PICO 2.7 AIH Therapie

Population: AIH patient at first diagnosis (treatmentnaive)
Intervention: Induction of remission with low-dose prednisolone (weniger gleich0.5mg/kg bodyweight)
Comparison: Induction of remission with high-dose prednisolone (>0.5mg/kg bodyweight)
Outcome: Rate of biochemical remission, Normalization of liver enzymes AND/OR transaminases AND/OR AST AND/OR ALT AND/OR Immunoglobulin G

Inhalt: *3 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Gordon, V. 2022	n/a	Cohort study
Pape, S. 2019	n/a	Retrospective cohort study
Zhang, C. 2019	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: 2 critical flaws (items 7 and 9), 1 non-critical flaws (item 10) Overall quality of evidence: LOW	Systematic review and Meta-Analysis

AMSTAR 2: Systematic Reviews: *1 Bewertung(en)*

Zhang, C. et al. The efficacy and safety of different doses of glucocorticoid for autoimmune hepatitis: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 98. e18313. 2019			
Overall confidence/Study Types	**P - I - C**	**Outcomes/Results**	**Literature References**
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: 2 critical flaws (items 7 and 9), 1 non-critical flaws (item 10) Overall quality of evidence: LOW Study type: Systematic review and Meta-Analysis Databases: Medline,	Population: Patient with AIH Intervention: High dose glucocorticoid or glucocorticoid combined with azathioprine. Glucocorticoid 60mg/d or 1mg/kg/d was defined as high dose Comparison: Low dose glucocorticoid or glucocorticoid combined with azathioprine. Glucocorticoid 40 to 50 mg/d	Primary: biochemical remission which mean normalization of hepatic enzymes, mainly aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase (ALT). Secondary: liver transplantation or death, and adverse events of glucocorticoid. Results: **Biochemical remission** The combined biochemical remission rate was 0.75 (95% CI 0.70, 0.79) High dose group: 0.79 (95% CI 0.72, 0.85), p <0.001 Low dose group: 0.72 (95% CI 0.65, 0.78), p <0.001	25 studies (3305 patients) included: Observational studies: Porta, G 2018, Buechter, M 2018, Rodrigues, AT 2016, Jimenez, RC, 2013, Delgado, JS 2013, Dehghani, SM 2013, Vitfell, PJ 2012, Landeira, G 2012, Yeoman, AD 2011, Saadah, OI 2001, Joshita, S 2018, Wang, Z 2017, Ngu, JH 2013, Yoshizawa, K 2012, Yokokawa, J 2011, Yasui, S 2011, Hoeroldt, B 2011, Werner, M 2010, Miyake, Y 2006, Floreani, A 2006, Seela, S 2005, Takenami, T 2001

Embase, and Cochrane Library Search period: Inception to January 16th, 2019 Inclusion Criteria: (1) The type of study was either cohort study or randomized controlled study. (2) Participants were patients with definite diagnosis of AIH. (3) Treatment with glucocorticoid or glucocorticoid combined with azathioprine. Exclusion Criteria: (1) Patients with overlap syndrome, (2) Patients with recurrent AIH after liver transplantation. (3) Reviews, editorials, letters, guidelines, and protocols were excluded. (4) Language was limited in English.	or 0.5mg/d was defined as low dose	**Liver transplantation and death** The combined endpoint events (liver transplantation and death) rate was 0.01 (95% CI 0.01, 0.02) High dose group: 0.03 (95% CI 0.02, 0.04) Low dose group: 0.01 (95% CI 0.00, 0.01) **Adverse events** The combined adverse events incidence of glucocorticoid was 0.41 (95% CI 0.28, 0.53) High dose group 0.42 [95% CI 0.30, 0.53] Low dose group: 0.39 [95% CI 0.15, 0.63] Although there are different side effects, such as weight gain, fullmoon face, heavy pigmentation, peptic ulcer, and other symptoms like Cushing syndrome, these are tolerable to patients without obvious discomfort. But there are also serious complications, such as cryptococcal meningitis and aseptic necrosis of hip joint in 1 patient each in Seela et al. study and intracerebral hemorrhage and femoral head necrosis in Yoshizawa et al. study. Author's Conclusion: For autoimmune hepatitis patients, 60mg/d or 1mg/kg/d of glucocorticoid gives higher biochemical remission rate and higher incidence of endpoint events and adverse events.	RCT: Eduardo, LC 2015, Woynarowski, M 2013, Manns, MP 2010

Methodical Notes

Summary of Findings Result: Biochemical remission rate: High dose group (60mg/d or 1mg/kg/d) 0.79 (0.72 to 0.85), 10 studies (1585 participants)
VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ certainty of evidence

Biochemical remission rate: Low dose group (40 to 50 mg/d or 0.5mg/d) 0.72 (0.65 to 0.78), 15 studies (1720 participants)
VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ certainty of evidence

Death / liver transplantation: High dose group (60mg/d or 1mg/kg/d) 0.03 (95% CI 0.02, 0.04), 10 studies (1585 participants)
VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ certainty of evidence

Death / liver transplantation: Low dose group (40 to 50 mg/d or 0.5mg/d) 0.01 (95% CI 0.00, 0.01), 15 studies (1720 participants)
VERY LOW ⨁⊖⊖⊖ certainty of evidence

Adverse events: High dose group (60mg/d or 1mg/kg/d) 0.42 (0.30 to 0.53), 10 studies (1585 participants)
VERY LOW ⨁⊖⊖⊖ certainty of evidence

Adverse events: Low dose group (40 to 50 mg/d or 0.5mg/d) 0.39 (0.15 to 0.63), 15 studies (1720 participants)
VERY LOW ⨁⊖⊖⊖ certainty of evidence

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: *2 Bewertung(en)*

Gordon, V. et al. Treatment and Outcome of Autoimmune Hepatitis (AIH): Audit of 28 UK centres. Liver Int. . . 2022			
Evidence level	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a Study type: Cohort study	Funding sources: Declared Conflict of Interests: Declared Randomization: - Blinding: - Dropout rates: Not described.	Total no. patients: 1267 patients with AIH Recruiting Phase: 2007–2015. Inclusion criteria: Incident cases during 2007–2015 and prevalent cases, presenting 2000– 2015 from 28 hospitals. Exclusion criteria: -	Interventions: Prednisolone Comparison: Budesonide
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale(NOS) for non-randomized studies cohort studies: 6/9 points Downgrade due to zero stars in the comparability domain. Author's conclusion: We observed higher death/transplant rates in patients with AIH who were untreated with steroids (including asymptomatic or non-cirrhotic sub- groups), those receiving higher Prednisolone doses and those who did not receive an SSA. Similar death/transplant rates were seen in those receiving Prednisolone or Budesonide, those continuing steroids after 12 months and patients attaining normal ALT within 12 months versus not.		
Outcome Measures/results	Primary Mortality: All-casue death / transplantation, Liver related death / transplantation Secondary Duration of corticosteroid	Results: **All-cause death / transplantation** Budesonide vs Prednisolone: no significant difference **Liver related death / transplantation** Budesonide vs Prednisolone: no significant difference	

	treatment, Type of corticosteroid, use of Steroid-sparing agents	**Dosing of prednisolone** All-cause death / transplantation rate Patients initially receiving >35 mg/day Prednisolone or >0.5 mg/kg/day had higher all-cause death/transplant rate than those receiving lower doses, remaining significant on multivariate analysis for all-cause death/transplant only ≤ or >35 mg/day (n = 1084) HR 2.22 (1.48–3.31) p = 0.005 ≤ or >0.5 mg/kg/day (n = 710) HR 2.59 (1.39–4.84) p = 0.001 ALT values The initial starting dose of 30 (2–60) mg/day Prednisolone was positively associated with higher pretreatment serum ALT (p < .001) on multivariate analysis. However, neither subsequent serum ALT values nor the percentage of patients attaining normal values after 3, 6 and 12 months showed links with initial dose. Rate of new onset diabetes mellitus Rate of new onset diabetes mellitus (NODM) was 4.4% overall, after 5 (1–94) months, and was higher in those initially receiving >35 mg Prednisolone/day (n = 434) compared to those (n = 655) receiving ≤35 mg/day (6.5% vs. 3.5% p = .03 χ2). Prevalence of cirrhosis Patients receiving >35 mg/day also had a higher prevalence of cirrhosis and decompensation than those receiving lower doses

Pape, S. et al. Predniso(lo)ne Dosage and Chance of Remission in Patients With Autoimmune Hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 17. 2068-2075.e2. 2019

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Retrospective cohort study	Funding sources: The authors disclose no conflicts. Conflict of Interests: Simon Pape was supported by an unrestricted grant of FALK Pharma. Maria Papp was supported by the Janos Bolyai Research Scholarship of the Hungarian Academy of Sciences (BO/00232/17/5) and the New National Excellence Program of the Ministry of Human Capacities (ÚNKP-18-4 Bolyai Plus). Randomization: /	Total no. patients: 451 Recruiting Phase: 1978 to 2017 Inclusion criteria: **Setting:** 9 centers in 5 European countries. **Inclusion criteria:** new diagnosis of probable or definite AIH using clinical, biochemical, serologic, and histopathologic results consistent with the simplified or revised International Autoimmune	Interventions: high-dose group (initial predniso(lo)ne dose ≥0.50 mg/kg/day; n [281) Comparison: low-dose group (<0.50 mg/kg/day; n [170).

	Blinding: / Dropout rates: /	Hepatitis Group criteria, age 18 years at time of diagnosis, and induction therapy with predniso(lo)ne. Exclusion criteria: overlapping features of primary biliary cholangitis or primary sclerosing cholangitis, suffered from other liver diseases (eg, viral hepatitis or nonalcoholic fatty liver disease), or had missing endpoint data. Patients who died or underwent liver transplantation before the primary endpoint were also excluded.	
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies studies: 8 /9 stars. Author's conclusion: In a retrospective study of patients with AIH in Europe, we found that the dose of predniso(lo)ne to induce remission in patients with AIH is less relevant than assumed. An initial predniso(lo)ne dose below 0.50 mg/kg/day substantially decreases unnecessary exposure to predniso(lo)ne in patients with AIH.		
Outcome Measures/results	Primary normal serum levels of transaminases at 6 months after initiation of therapy. We used the upper limit of normal from each participating center to define normalization of transaminases. Secondary biochemical remission (defined as normal serum transaminases and normal serum IgG), normalization of transaminases at 52 weeks, and occurrence of steroid-related side effects (diabetes mellitus requiring antidiabetic medication, hypertension requiring antihypertensives, and osteopenia and osteoporosis confirmed by bone densitometry).	Results: A total of 281 (62.3%) patients were treated with high-dose predniso(lo)ne (≥0.50 mg/kg/day) and 170 (37.7%) patients were treated with low-dose predniso(lo)ne (<0.50 mg/kg/ day). **Normalization of serum transaminases (ALT /AST) at 6 months** Univariate analysis: In the high-dose group, 70.5% (n = 198/281) of patients achieved normalization of transaminases at 6 months of treatment compared with 64.7% (110/170) of patients in the low-dose group. However, this result was not significant (P = .20). Multivariate analysis: When adjusted for institute, age, gender, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase at baseline, year of diagnosis, cirrhosis, use of maintenance therapy, and AS-AIH, the OR for normalization of transaminases for patients who were treated with a high dose of predniso(lo)ne was 1.21 (95% CI, 0.78–1.87; P = .38). Of all covariates in the model, only cirrhosis was significant (P = .04).	

		Normalization of serum transaminases (ALT /AST) after 1 year Univariate analysis: After 1 year of treatment most patients in both groups reached normalization of transaminases (76.2% of patients in the high-dose group vs 77.6% of patients in the low-dose group, P = .77; data available for 357 patients). Multivariate analysis: The adjusted OR for normalization of transaminases after 1 year of treatment was 0.87 (95% CI, 0.50–1.50; P = .61). **Biochemical remission (normal IgG) after 6 months** Univariate analysis: 63.7% (116/182) of patients were in remission in the high-dose group compared with 60.5% (52/86) of patients in the low-dose group (P = .61) Multivariate analysis: The adjusted OR for biochemical remission (n = 268) for patients who were treated with a high dose of predniso(lo)ne was 1.05 (95% CI, 0.59–1.86; P = .88). **Adverse events** Percentage steroid-related side effects (diabetes, osteopenia, osteoporosis, hypertension) did not differ between the low- and high-dose predniso(lo)ne groups: 18.8% of patients in the low-dose group experienced steroid-related side effects during the first year of therapy compared with 21.3% of patients in the high-dose group (P = .56). Focusing on each individual steroidrelated adverse effect, steroid-induced diabetes and osteoporosis occurred more frequently in the high-dose group, but this did not meet the level of statistical significance

Schlüsselfrage:

PICO 2.9 AIH Steroid-based treatment

Population: AIH patient
Intervention: Steroid-based treatment
Comparison: No steroid-based treatment
Outcome: Quality of life OR prevalence of depression

Inhalt: *7 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Bozzini, Ana Beatriz 2019	n/a	Cross-sectional study
Janik, M. K. 2019	n/a	Cross-sectional study
Michel, Maurice 2021	n/a	Prospective cohort study
Schramm, Christoph 2014	n/a	Cross-sectional study
Sockalingam, Sanjeev 2012	n/a	Cross-sectional study
Takahashi, A. 2018	n/a	Cross-sectional study
Wong, Lin Lee 2018	n/a	Cross-Sectional Cohort Study

JBI Checklist for Cross Sectional Studies: *5 Bewertung(en)*

Bozzini, Ana Beatriz. Decreased health-related quality of life in children and adolescents with autoimmune hepatitis. Jornal de pediatria. 95. . 2019			
Evidence level	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a Study type: Cross-sectional study	Funding sources: / Conflict of Interests: None Randomization: / Blinding: / Dropout rates: /	Number of patients: 80 Recruitung Phase: March to December 2016 Inclusion criteria: The inclusion criteria were (i) age between 5 and 18 years; and (ii) confirmed diagnosis of autoimmune hepatitis. Exclusion criteria: (i) patients who underwent liver transplant; (ii) patients who refused to participate in the study; (iii) patients with fulminant hepatitis; and (iv) patients who had not received any prior treatments.	Interventions: Prednisone (<0.16 mg/kg/day) Comparison: Prednisone (≥0.16 mg/kg/day)

Notes:	JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies: Risk of bias may be present regarding the adjustment of confounding factors. **Article nominated bei guideline expert working members** Author's conclusion: Reduced scores in the physical, emotional, and school domains were observed in pediatric autoimmune hepatitis patients compared to control patients. Abdominal pain and corticosteroid dose negatively influenced the health-related quality of life in children and adolescents with autoimmune hepatitis.	
Outcome measures/results	Primary The HRQOL was determined using the PedsQL 4.0 child self-report and the PedsQL 4.0 parental report. Secondary /	Results: **Health related Quality of Life** Further analysis of AIH patients based on prednisone dose, where group A received a prednisone dose of <0.16 mg/kg/day and group B, ≥0.16 mg/kg/day, revealed that the physical score was significantly lower in group B (Group A 87.5 [50 - 100] vs. Group B 75 [15.63 - 100], p = 0.006). No differences were observed in the physical, emotional, social, school, or total scores between prednisone dose groups based on parental reports.

Schramm, Christoph. Health-related quality of life, depression, and anxiety in patients with autoimmune hepatitis. Journal of hepatology. 60. . 2014

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Cross-sectional study	Funding sources: / Conflict of Interests: None Randomization: / Blinding: / Dropout rates: /	Number of patients: 103 patients Recruitung Phase: April 2008 to July 2009 Inclusion criteria: consecutive patients with AIH attending the outpatient clinic of the 1st Department of Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf from April 2008 to July 2009 Exclusion criteria: Viral hepatitis was excluded using serology	Interventions: Treatment with prednisolone Comparison: Any immune-suppression without prednisolone

Notes:	JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies: No risk of bias detected. **Article nominated bei guideline expert working members** Author's conclusion: This study identified – for the first time – a high rate of previously unrecognized severe symptoms of depression and anxiety in patients with AIH. Of importance for daily clinical practice, the factors associated with these symptoms may in part be amenable to targeted counselling and adequate treatment of the disease, thereby offering the chance to improve the care and HrQoL of AIH-patients.

Outcome measures/results	Primary Depressive symptoms were identified using the nine item depression module of the patient health questionnaire (PHQ-9). Data obtained in this study was compared to unpublished representative data of the German general population (age and gender matched, N = 1.939) in 2007 and to published data of patients with inflammatory rheumatic diseases (N = 164) in 200. Secondary /	Results: **Depressive symptoms** significant association between depressive symptoms and steroid treatment (standardized beta = 0.26, p = 0.014). 26% of the variance in depression severity was explained by the whole regression model (adjusted R2 = 0.26).

Sockalingam, Sanjeev. Identifying opportunities to improve management of autoimmune hepatitis: evaluation of drug adherence and psychosocial factors. Journal of hepatology. 57. . 2012

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Cross-sectional study	Funding sources: Conflict of Interests: The authors who have taken part in this study declared that they do not have anything to disclose regarding funding or conflict of interest with respect to this manuscript. Randomization: / Blinding: / Dropout rates: /	Number of patients: 52 Recruitung Phase: February 2009 and December 2010 Inclusion criteria: a confirmed and established diagnosis of AIH as per clinical, laboratory abnormalities and serological findings, English speaking, and age between 18 and 65 years. Exclusion criteria: Patients with suspected hepatic encephalopathy were excluded from the study given the need to complete self-assessment questionnaires	Interventions: Steroids Comparison: /
Notes:	JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional: Risk of bias may be present regarding adjustment of confounding factors. **Article nominated bei guideline expert working members** Author's conclusion: We formally document that patients with AIH who have higher depressive and anxiety symptoms and avoidant relationship styles are more likely to be non-adherent to AIH therapy. We reiterate the need for early recognition and treatment of anxiety and depression in patients with AIH, stress the need for treatment adherence and highlight the need for formal evaluation of these factors in trials of therapy targeting apparent treatment non-responders.		

Outcome measures/results	Primary Depressive symptoms were measured using the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ9) self-report questionnaire, which is derived from the original Patient Health Questionnaire and corresponds to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM-IV) criteria for a major depressive episode. Anxiety was measured using The Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD7), a validated screening tool for anxiety. Secondary /	Results: **Depression** There was no significant difference in PHQ9 (U = 425, p = 0.062) and GAD7 (U = 345.5, p = 0.703) scores for patients on prednisone therapy as compared to those not treated with prednisone. However, patients screening positive on the PHQ9 (score >10) had a significantly higher mean prednisone dose compared to those patients not screening positive (score <10) (7.88 ± 5.98 mg vs. 3.72 ± 4.98 mg, p = 0.04). **Anxiety** Patients screening positive for anxiety disorders (GAD7 >10) did not demonstrate a significant (6.33 ± 7.66 mg vs. 4.00 ± 5.01 mg, p = 0.320) difference in mean prednisone dose compared to patients screening negative for anxiety

Takahashi, A. et al. Health-related quality of life in patients with autoimmune hepatitis: A questionnaire survey. PLoS One. 13. e0204772. 2018			
Evidence level	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a Study type: Cross-sectional study	Funding sources: This study was conducted and supported by Health Labor Science Research Grants from Research on Measures for Intractable Diseases, the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group in Japan. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript Conflict of Interests: Stated, see article. Randomization: / Blinding: / Dropout rates: /	Number of patients: 265 patients with autoimmune hepatitis, 88 patients with chronic hepatitis C, and 97 healthy subjects Recruitung Phase: August 2015 and September 2016 Inclusion criteria: This study was conducted among all members of the Autoimmune Hepatitis Study Group and the Liver Disease Patient Association in Tokyo. Patients with AIH and patients with CHC were recruited consecutively at each hospital and clinic. Exclusion criteria: Patients with the presence or history of malignant disease and any mental disorder were excluded	Interventions: Prednisolone use Comparison:
Notes:	JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies: Risk of bias may be present regarding the assessment of the exposure (patient self-reported) Author's conclusion: Patients with autoimmune hepatitis showed impairment in health-related quality of life, which was associated with not		

	only disease progression, but also comorbid diseases and treatment. Ways to improve health-related quality of life should be considered in patients with AIH when disease outcome is not favorable and when using prednisolone	
Outcome measures/results	Primary health-related quality of life in patients with autoimmune hepatitis, patients with chronic hepatitis C, and healthy subjects using the Japanese version of the Chronic Liver Disease Questionnaire and the 36-Item Short Form Survey. We compared healthrelated quality of life in patients with autoimmune hepatitis with that of patients with chronic hepatitis C and healthy subjects. Secondary /	Results: **CLDQ domain scores** CLDQ Overall Score OR 1.37 (0.80–2.35), p = 0.248 The adjusted OR of the worry domain was significantly higher in the patients with AIH treated with prednisolone (OR 1.79, P = 0.038) than in those who did not receive prednisolone. Moreover, the dosage of prednisolone was negatively correlated with the worry domain score (rs = -0.13, P = 0.026) **SF-36 scale and summary scores** Prednisolone treatment was not associated with the scores of SF-36 among the patients with AIH.

Wong, Lin Lee. The Impact of Autoimmune Hepatitis and Its Treatment on Health Utility. Hepatology (Baltimore, Md.). 68. . 2018

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Cross-Sectional Cohort Study	Funding sources: / Conflict of Interests: M. A. Heneghan discloses a potential conflict with Intercept, Novartis, Falk, Astellis; S. Kendrick is a GSK employee and stock holder; J. K. Dyson is supported by the NIHR Rare Diseases Translational Research Collaboration, D. E. J. Jones has received funding from GSK, Intercept and Pfizer, provided consultancy advice to Novartis, GSK and Intercept and has given sponsored lectures for Falk. Randomization: / Blinding: / Dropout rates: /	Number of patients: 990 Recruitung Phase: between March 2014 and January 2017. Inclusion criteria: adult patients (≥16 years) with a current clinical diagnosis of AIH (as evaluated by their treating clinician) who were recruited from a secondary hospital care setting. Patients had to be living in the United Kingdom and all patients provided written informed consent for use of data Exclusion criteria: Patients with previous liver transplantations were excluded from this analysis.	Interventions: Steroids Comparison: /
Notes:	JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional: No risk of bias detected. **Article nominated bei guideline expert working members**		

	Author's conclusion: Our data show evidence of HRQOL impairment in a large cohort of AIH patients compared with the general population. Furthermore, corticosteroid use is strongly associated with decreased HRQOL, independent of remission status. This highlights the need for better corticosteroid-free therapy approaches and it emphasizes the need for future novel therapeutic trials in AIH.	
Outcome measures/results	Primary Health-related quality of life and symptom impact information was collected using patient-reported EQ-5D-5L, FIS, CFQ and HADS tools. The EQ-5D-5L dimension scores were compared with UK population norms and with a disease control cohort with primary biliary cholangitis (PBC). Secondary /	Results: **EQ-5D-5L Utility Index Value** **We found that corticosteroid use was significantly associated with lower utility index value (β = -0.030, P = 0.006)** and this was irrespective of being on low-dose corticosteroids (<10 mg prednisolone or <6 mg budesonide per day) or high-dose corticosteroids (≥prednisolone 10 mg or ≥6 mg budesonide per day). Furthermore, within the group on corticosteroids, we did not find any evidence that dose was associated with material difference in HRQOL impairment, with impact still being seen in patients on low dose corticosteroid. We did not find any evidence that the reduction in UI seen in corticosteroid users was different for patients in biochemical remission compared with those not in biochemical remission (this was explored via the addition of an interaction term to the model resulting in a nonsignificant coefficient, (β = -0.013, P = 0.486). Further investigation of individual health states within the EQ-5D-5L showed that corticosteroid use was associated with increased problems in the mobility (β = 0.307, P = 0.026) and usual activities (β = 0.426, P = 0.002) domains. There was evidence of a borderline association between corticosteroid use and increased problems in the anxiety/depression domain (β = 0.267, P = 0.043). We did not find evidence of an association between corticosteroid use and the selfcare or pain/discomfort domains. **FIS** We observe impaired HRQOL for corticosteroid users with respect to all HRQOL measures, with the association between corticosteroid use and FIS (β = 9.50, P <0.001) reaching statistical significance. The association between corticosterioid use and CFQ score, ADS-Anxiety score and HADS-Depression score did not reached statistical significance.

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: *2 Bewertung(en)*

Janik, M. K. et al. Autoimmune hepatitis exerts a profound, negative effect on health-related quality of life: A prospective, single-centre study. Liver Int. 39. 215-221. 2019			
Evidence level	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a Study type: Cross-sectional study	Funding sources: Declared, none present. Conflict of Interests: Declared, none present. Randomization: - Blinding: - Dropout rates: -	Total no. patients: 140 patients with AIH Recruiting Phase: October 2015 and January 2018 Inclusion criteria: Consecutive patients at a hospital. Exclusion criteria: Patients with variant syndromes like AIH/PSC or AIH/PBC, viral co-infection, decompensated liver cirrhosis, HCC, after liver transplantation and with organic psychiatric disorders, were not considered suitable for this study and were excluded.	Interventions: Treatment with budesonide Comparison: Treatment with prednisone
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 7 /9 stars. Downgrade due to 0 stars in comparability domain Author's conclusion: HRQoL is significantly impaired in patients with AIH. Depression seems to be a dominant symptom affecting their well-being, not associated with clinical and biochemical features of the disease		
Outcome Measures/results	Primary Qol Secondary -	Results: budesonide vs.prednisone domains of SF-36 Qol Role Physical 81 ± 32 vs57 ± 42; p = 0.058 Physical Component Score 74 ± 21 vs 62 ± 22; p = 0.078. Other domains not significant.	

Michel, Maurice. Health-related quality of life in patients with autoimmune hepatitis. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 30. . 2021			
Evidence level	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a Study type: Prospective cohort study	Funding sources: Declared. Conflict of Interests: Declared. Randomization: -	Total no. patients: 116 AIH patients Recruiting Phase: July 2018 and June 2019 Inclusion criteria: AIH patients with at least 18 years of age. Exclusion criteria: Patients with an expected life expectancy of < 6 months were not included, in particular patients with a history of hepatocellular carcinoma	Interventions: exposure to complete BCremission Comparison: Exposure to incomplete BC remission

	Blinding: - Dropout rates: not described	(HCC) or malignancies were not included. Coexisting liver disease other than AIH or AIH-overlap (i.e. viral hepatitis) were excluded	
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies 7/9 stars. **Article nominated bei guideline expert working members** Author's conclusion: Patients with a complete biochemical remission had a significantly higher HRQL. Liver-related quality of life in patients living with AIH is dependent on the response to immunosuppressive treatment.a		
Outcome Measures/results	Primary HRQol Secondary -	Results: No significant difference between patients receiving steroids vs. no steroids in univariate analysis: CLDQ total value Steroids: beta − 0.09 (95% CI − 0.28, 0.10), p = 0.33 Azathioprine monotherapy: beta 0.03 (95% CI − 0.16, 0.22) p = 0.75 EQ-5D-5L UI value Steroids: beta − 0.14 (95% CI − 0.33, 0.05), p = 0.14 Azathioprine monotherapy: beta 0.10 (95% CI − 0.08, 0.29), p = 0.28	

Schlüsselfrage:

PICO 3.1 PBC Therapie

Population: PBC patient
Intervention: UDCA
Comparison: No treatment
Outcome: Survival OR progression of fibrosis, Normalization of cholestaticmliver enzymes AND/OR Alkaline Phosphatase AND/OR Bilirubin AND/OR GGT

Inhalt: *1 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Rudic, J. S. 2012	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: No critical flaws, one non-critical flaws (item 10) Overall quality of evidence: HIGH	Systematic Review and Meta-Analysis

AMSTAR 2: Systematic Reviews: *1 Bewertung(en)*

Rudic, J. S. et al. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev. 12. Cd000551. 2012			
Overall confidence/Study Types	**P - I - C**	**Outcomes/Results**	**Literature References**
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: No critical flaws, one non-critical flaws (item 10) Overall quality of evidence: HIGH Study type: Systematic Review and Meta-Analysis Databases: The Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, Science Citation Index Expanded, LILACS, Clinicaltrials.gov, and the WHO International Clinical Trials Registry Platform.	Population: Patients with primary biliary cirrhosis. Intervention: Ursodeoxycholic acid administered perorally at any dose Comparison: Placebo or no intervention	Primary: 1. All-cause mortality 2. All-cause mortality or liver transplantation. 3. Adverse events. Serious adverse events were defined as any untoward medical occurrence that was life threatening, resulted in death, or was persistent or led to significant disability; or any medical event, which had jeopardised the patient or required intervention to prevent it (ICH-GCP 1997). All other adverse events (that is, any medical occurrence not necessarily having a causal relationship with the treatment) were considered as non serious. 4. Quality of life. Secondary: 1. Liver transplantation. 2. Pruritus: number of patients with pruritus or pruritus score. 3. Fatigue: number of patients with fatigue.	15 RCTs with 1476 patients were included: Battezzati 1993, Combes 1995, De la Mora 1994, Eriksson 1997, Goddard 1994, Heathcote 1994, Hwang 1993, Leuschner 1989, Lindor 1994, Oka 1990, Papatheodoridis 2002, Pares 2000, Poupon 1991, Senior 1991, Turner 1994, Vuoristo 1995

Search period: Inception until January 2012 Inclusion Criteria: Randomised clinical trials assessing the beneficial and harmful effects of ursodeoxycholic acid versus placebo or 'no intervention' in patients with primary biliary cirrhosis. Exclusion Criteria:		4. Liver-related morbidity (number of patients who developed jaundice, portal hypertension, oesophageal varices, gastric varices, upper gastrointestinal haemorrhage, ascites, hepatic encephalopathy, hepato-renal syndrome). 5. Biochemical markers: serum bilirubin, serum alkaline phosphatases, serum gamma-glutamyltransferase, serum aspartate aminotransferase, serum alanine aminotransferase, serum albumin, total cholesterol, plasma immunoglobulins, prothrombin index. 6. Liver biopsy findings: worsening of liver histological stage or score. 7. Cost-effectiveness: the estimated costs connected with the interventions were weighed against any possible health gains. Results: **All-cause mortality** The results showed no significant difference in effect between ursodeoxycholic acid and placebo or 'no intervention' on all-cause mortality (45/699 (6.4%) versus 46/692 (6.6%); RR 0.97 95% CI 0.67 to 1.42 I2 = 0%; 14 trials) **Liver transplantation** The results showed no significant difference in effect between ursodeoxycholic acid and placebo or 'no intervention' on liver transplantation (86/713 (12.1%) versus 89/706 (12.6%); RR 0.96 95% CI 0.74 to 1.25, I2 = 15%; 15 trials) **Serious adverse events and non-serious adverse events**	

		The results showed no significant difference in effect between ursodeoxycholic acid and placebo or 'no intervention' on serious adverse events (94/695 (13.5%) versus 107/687 (15.6%); RR 0.87, 95% CI 0.68 to 1.12, I2 = 23%; 14 trials); or on non-serious adverse events (27/643 (4.2%) versus 18/634 (2.8%); RR 1.46, 95% CI 0.83 to 2.56, I2 = 0%; 12 trials). **Biochemical markers** Ursodeoxycholic acid significantly decreased serum bilirubin concentration (MD -8.69 µmol/l; 95% CI -13.90 to -3.48; I2 = 0%; 881 patients, 9 trials). Ursodeoxycholic acid significantly decreased the activity of serum alkaline phosphatases (MD -257.09 U/l; 95% CI -306.25 to -207.92; I2 = 0%; 754 patients, 9 trials). Ursodeoxycholic acid significantly decreased the activity of serum gamma-glutamyltransferase (MD -277.57 U/l; 95% CI -337.84 to -217.30; I2 = 52%; 426 patients, 5 trials), serum aspartate aminotransferase (MD -35.59 U/l; 95% CI -42.88 to -28.30; I2 = 0%; 782 patients, 8 trials), serum alanine aminotransferase (MD -34.68 U/l; 95% CI -43.04 to -26.33; I2 = 32%; 712 patients, 8 trials), total cholesterol (MD -0.78 mmol/l; 95% CI -1.04 to -0.52; I2 = 19%; 712 patients, 9 trials), and plasma immunoglobulin M concentration (MD -1.33 g/l; 95% CI -1.81 to -0.86; I2 = 0%; 704 patients, 7 trials). Ursodeoxycholic acid had no significant effect on serum albumin concentration (MD 0.34 mmol/l; 95% CI -0.45 to 1.13; I2 = 0%; 457 patients, 4 trials) and on prothrombin	

		index (MD 2.05 %; 95% CI-0.62 to 4.71; I2 = 0%; 308 patients, 2 trials) Author's Conclusion: This systematic review did not demonstrate any significant benefits of ursodeoxycholic acid on all-cause mortality, all-cause mortality or liver transplantation, pruritus, or fatigue in patients with primary biliary cirrhosis. Ursodeoxycholic acid seemed to have a beneficial effect on liver biochemistry measures and on histological progression compared with the control group. All but one of the included trials had high risk of bias, and there are risks of outcome reporting bias and risks of random errors as well. Randomised trials with low risk of bias and low risks of random errors examining the effects of ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis are needed.	

Methodical Notes

Summary of Findings Result: The overall certainty of evidence was graded as low for outcome all-cause mortality (RR 0.97 (0.67 to 1.42))

The overall certainty of evidence was graded as moderate for outcome biochemical markers (Serum bilirubin concentration 8.69 lower (13.9 to 3.48 lower), Serum gamma-glutamyltransferase (GGT) 277.57 lower (337.84 to 217.30 lower), Serum aspartate aminotransferase (AST) 35.59 lower (42.88 to 28.30 lower), Serum alkaline phosphatases (ALP) 257.09 lower (306.25 to 207.92 lower), Serum alanine aminotransferase (ALT) 34.68 lower (43.04 to 26.33 lower))

The overall certainty of evidence was graded as low for outcome serious adverse events (RR 0.87 (0.68 to 1.12))

Schlüsselfrage:

PICO 3.2 PBC Therapie

Population: PBC patient with inadequate response to UDCA
Intervention: UDCA+bezafibrate OR UDCA+obeticholic acid
Comparison: UDCA
Outcome: Biochemical response OR Survival OR progression of fibrosis, Normalization of cholestatic liver enzymes AND/OR Alkaline Phosphatase AND/OR Bilirubin AND/OR GGT

Inhalt: *3 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Hirschfield, G. M. 2015	n/a	Randomized controlled trial
Khakoo, N. S. 2022	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: One critical flaw (items 7), 2 non-critical flaws (items 10,12) Overall quality of evidence: MODERATE	Systematic Review and Meta-Analysis (7 RCTs included)
Nevens, F. 2016	n/a	Randomized controlled trial

AMSTAR 2: Systematic Reviews: *1 Bewertung(en)*

Khakoo, N. S. et al. Efficacy and Safety of Bezafibrate Alone or in Combination with Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary Cholangitis: Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. . . 2022

Overall confidence/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: One critical flaw (items 7), 2 non-critical flaws (items 10,12) Overall quality of evidence: MODERATE Study type: Systematic Review and Meta-Analysis (7 RCTs included) Databases: PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Scopus, ClinicalTrials.gov, and WHO ICTRP Search period: Inception until January 2020 Inclusion Criteria: Randomized controlled trials evaluat-	Population: PBC patients. Intervention: Bezafibrate Comparison: Bezafibrate + UDCA	Primary: All- cause mortality Secondary: Liver-related complications, quality of life, pruritus, as well as mean change in biochemical markers including alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin (TB), gamma-glutamyl transferase (GGT), and immunoglobulin M (IgM) and rates of BZF discontinuation secondary to adverse effects Results: **All-cause mortality:** Bezaf vs Beza + UDCA risk difference 0.02; 95% CI − 0.06 to 0.0 **Biochemical improvement:** Bezaf + UDCA vs. Bezaf alone mean difference	7 RCTs included: Corpechot 2018, Honosuma 2015, Iwasaki 2008, Itakura 2004, Kanda 2003, Nakai 2000, Iwasaki 2008, Kurihara 2000.

ing a) combination therapy (BZF + UDCA) compared with UDCA monotherapy in patients with PBC and b) BZF monotherapy compared with UDCA monotherapy irrespec- tive of language, publication year, or publication status. We included studies of patients with a confirmed diagnosis of PBC according to the AASLD guidelines Exclusion Criteria: Studies that allowed for co-interventions, including colchicine, glucocorticoids, azathioprine, d-penicillamine, cyclosporine A, or methotrexate. For cross-over trials, only data from the first period of the trial was extracted. For the assessment of harms, we included observational prospective cohort studies with a minimum of ten participants.		**Serum Alkaline Phosphatase** -159.04 (95%CI -186,45 to -131.62) **Serum Total Bilirubin** -0.19 (95%CI -0.19 to -0.04) **Serum GGT** -106.5 (95%CI -146.81 to -66.19) **Serum IgM** -0.17 (95%CI -0.65 to 0.32) **Adverse events not considered here, due to data from observational studies** Author's Conclusion: Use of BZF alone or in combination with UDCA improved liver biochemistries in patients with PBC, but its effect on mortality, liver-related complications or quality of life remains unknown.	

Methodical Notes

Summary of Findings Result: Taken from the original article, for detailed judgement of GRAD quality of evidence, please see article.

All-cause mortality 187 patients (5 RCTs): VERY LOW certainty of evidence
Serum Alkaline Phosphatase 210 patients (6 RCTs): MODERATE certainty of evidence
Serum Total Bilirubin 165 patients (4 RCTs): LOW certainty of evidence
Serum GGT 161 patients (4 RCTs): LOW certainty of evidence
Serum IgM 161 patients (4 RCTs): LOW certainty of evidence

Cochrane Risk of Bias Tool 1 (RCT): *2 Bewertung(en)*

Hirschfield, G. M. et al. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. Gastroenterology. 148. 751-61.e8. 2015

Population	Intervention / Comparison	Outcomes/Results	Methodical Notes
Evidence level: n/a Study type: Randomized controlled trial Number of Patients: 165 PBC patients Recruiting Phase: Between November 2007 and May 2009. Inclusion Criteria: Patients, 18 to 75 years of age with PBC,24 on a stable dose of UDCA	Intervention: UDCA + OCA Comparison: UDCA	Primary: Relative (%) change in ALP values from baseline (day 0) to end of study (day 85) Secondary: Changes in other liver enzymes (AST, ALT, g-glutamyl transferase [GGT]), conjugated bilirubin, and albumin values, lipids, free fatty acids, C-reactive protein, and IgM, C4 and FGF19)	Funding Sources: Intercept Pharmaceuticals sponsored this clinical trial and supported trial design, data collection, analysis, and trial operation. COI: Declared, see article for list Randomization: Eligible patients were randomly assigned (1:1:1:1) to 1 of 4

for at least 6 months before screening, were enrolled. PBC was diagnosed by at least 2 of the following: history of increased ALP levels for at least 6 months; positive anti-mitochondrial antibody titer (>1:40 titer on immunofluorescence or M2 positive by enzyme-linked immunoabsorbant assay) or PBC-specific antinuclear antibodies; or liver biopsy consistent with PBC. Patients were required to have a mean baseline ALP value between 1.5 and 10* the upper limit of normal range (ULN ¼ 117 U/L for women; 129 U/L for men). Exclusion Criteria: levated plasma aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) levels >5* ULN; bilirubin >2* ULN; serum creatinine >1.5 mg/dL (133 mmol/L); use of colchicine, methotrexate, azathioprine, or systemic corticoste- roids at any time during the 3 months before screening; and history or presence of hepatic decompensation. Patients with other concomitant liver diseases, including autoimmune hepa- titis overlap, were also excluded.		Results: **Primary endpoint: mean relative change in ALP from baseline from day 0 to day 85** 10 mg OCA vs 25mg OCA vs 50 mg OCA vs placebo -24% (95% CI: -30% to -18%), -25% (95% CI: -30% to -20%), and -21% (95% CI: -30% to -12%) vs. -3% (placebo) (95% CI: -7% to 2%). P < 0.0001 **ALT values U/L** Placebo (n=38) day 0: 41 (28–53), day 85: 40 (26–63) OCA, 10 mg (n = 38) day 0: 45 (30–60), day 85: 27 (22–41), P <.0001 OCA, 25 mg (n = 48) day 0: 39 (30–59), day 85: 24 (19–38), P <.0001 OCA, 50 mg (n = 41) day 0: 40 (33–70), day 85: 27 (21–43), P = 0.0018 **AST values U/L** Placebo (n=38) day 0: 38 (30–49), day 85: 36 (27–48) OCA, 10 mg (n = 38) day 0: 43 (32–57), day 85: 33 (27–40), P = 0.0031 OCA, 25 mg (n = 48) day 0: 39 (30–47), day 85: 29 (24–42), P = 0.0026 OCA, 50 mg (n = 41) day 0: 43 (31–55), day 85: 33 (27–48), P = 0.0636 **GGT values U/L** Placebo (n=38) day 0: 142 (118–291), day 85: 141 (100–311) OCA, 10 mg (n = 38) day 0: 154 (101–241), day 85: 62 (39–122), P <.0001 OCA, 25 mg (n = 48) day 0: 177 (92–373), day 85: 45 (24–124) , P <.0001 OCA, 50 mg (n = 41) day 0: 178 (118–312),day 85: 55 (30–140, P <.0001 **Conjugated bilirubin mg/dl** Placebo (n=38) day 0: 0.15 (0.10–0.25), day	treatment groups for 85 days (3 months): OCA 10 mg, OCA 25 mg, OCA 50 mg, or a matching placebo administered once daily. The computerized randomization schedule used a block size of 4 at each center. Blinding: Double-blind study Dropout Rate/ITT-Analysis: Unclear how dropouts differ between groups. All analyses are performed as intention-to-treat. Notes: Cochrane risk of bias tool (Rob)-1: 1 questions(s) were considered to be unclear risk of bias (#5); 0 question(s) were considered to be high risk of bias. Overall risk of bias: Low

		85: 0.19 (0.10–0.20) OCA, 10 mg (n = 38) day 0: 0.20 (0.10–0.30), day 85: 0.19 (0.10–0.30), P = 0.4117 OCA, 25 mg (n = 48) day 0: 0.20 (0.15–0.25), day 85: 0.12 (0.10–0.20), P = 0.0030 OCA, 50 mg (n = 41) day 0: 0.25 (0.15–0.30), day 85: 0.20 (0.10–0.30), P = 0.0218 **Adverse events** Incidence in placebo (n = 38), OCA 10 mg (n = 38), 25 mg (n = 48), and 50 mg (n = 41) n = 32(84%), n = 34 (89%), n = 47(98%), n = 41(100%) **Serious adverse events:** Incidence in placebo (n = 38), OCA 10 mg (n = 38), 25 mg (n = 48), and 50 mg (n = 41) n = 1(3%), n = 0(0%), n = 1(2%), n = 5(12%), n= 7(4%) Author's Conclusion: Daily doses of OCA, ranging from 10 to 50 mg, significantly reduced levels of ALP, g-glutamyl trans-peptidase, and alanine aminotransferase, compared with placebo, in patients with primary biliary cirrhosis who had inadequate responses to ursodeoxycholic acid. The incidence and severity of pruritus were lowest among patients who received 10 mg/d OCA. Biochemical responses to OCA were maintained in a 12-month open-label extension trial.	

Nevens, F. et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med. 375. 631-43. 2016			
Population	**Intervention / Comparison**	**Outcomes/Results**	**Methodical Notes**
Evidence level: n/a Study type: Randomized controlled trial Number of Patients: 217 PBC patients Recruiting Phase: March 2012 to	Intervention: Obeticholic acid (OCA) at a dose of 5 mg with adjustment to 10 mg if applicable (the 5–10-mg group) (with UDCA background therapy)	Primary: Alkaline phosphatase level of less than 1.67 times the upper limit of the normal range, with a reduction of at least 15% from baseline, and a total bilirubin level at or below the upper limit of the normal range at 12 months.	Funding Sources: Funded by Intercept Pharmaceuticals. COI: Declared. Randomization: Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 12-month phase 3 trial. Patients were randomly assigned,

December 2013. Inclusion Criteria: Patients 18 years of age or older who had received a diagnosis of primary biliary cholangitis were recruited at 59 sites in 13 countries. Entry criteria were an alkaline phosphatase level of at least 1.67 times the upper limit of the normal range or an abnormal total bilirubin level of less than 2 times the upper limit of the normal range. Exclusion Criteria: Not described.	Comparison: Placebo (with UDCA background therapy)	Secondary: Included levels of alkaline phosphatase, GGT, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total and conjugated bilirubin, and albumin; prothrombin time; international normalized ratio; plasma bile acid levels; level of FGF-19, an enterokine released after FXR activation; inflammation, as assessed by high-sensitivity CRP, TNF-α levels; interleukin-6 level; TGF-β level; liver apoptosis, as assessed by the cleaved cytokeratin 18 level; serum autotaxin level; and noninvasive measures of fibrosis, such as transient elastography and the enhanced liver fibrosis score. Results: **Primary: Alkaline phosphatase level of less than 1.67 times the upper limit of the normal range:** 5–10-mg group OCA (46%), 10-mg group OCA (47%) vs 10% placebo; P < 0.001 for both. **Secondary:** **ALT (U/L) Δ from Baseline to 6 months U/L** Placebo n = 71, -6.8 ± 3.0 OCA 5mg n = 69, -18.8 ± 3.0, Difference -12.0 ± 2.8 <0.001 OCA 10mg n = 64, -23.4 ± 3.1, Difference -16.5 ± 2.8 <0.001 **ALT (U/L) Δ from Baseline to 12 months U/L** Placebo n = 70, -5.0 ± 3.3 OCA 5mg n = 64, -21.3 ± 3.3, Difference -16.3 ± 3.0 <0.001 OCA 10mg n = 62, -25.3 ± 3.4, Difference -20.4 ± 3.1 <0.001 **AST Δ from Baseline to 6 months U/L**	in a 1:1:1 ratio, to receive once-daily oral placebo, obeticho- lic acid at an initial dose of 5 mg with adjust- ment to 10 mg if applicable (the 5–10-mg group), or obeticholic acid at a dose of 10 mg (the 10-mg group), all of which were added to standard-of- care ursodiol (at a daily dose of 13 to 15 mg per kilogram of body weight) or administered alone in patients who had unacceptable side effects from ursodiol (patients who were not receiving ursodiol had to have not received ursodiol for ≥3 months before enrollment). Randomization was stratified according to Paris 1 risk criteria and according to the use or nonuse of ursodiol. Blinding: Double-blinded study. Dropout Rate/ITT-Analysis: Intention-to-treat analysis was performed. 91% trial completion but unclear distribution to groups. Notes: Cochrane risk of bias tool (Rob)-1: 2 questions were considered to be unclear risk of bias (items 2, 6); 0 questions were considered to be high risk of bias Overall risk of bias: Low

		(LS Mean ± SE) Placebo n = 71, 0.1 ± 2.2 OCA 5mg n = 69, -8.2 ± 2.1, Difference -8.3 ± 2.0 <0.001 OCA 10mg n = 64, -10.2 ± 2.2, Difference -10.3 ± 2.0 <0.001 **AST Δ from Baseline to 12 months U/L (LS Mean ± SE)** Placebo n = 70, 1.0 ± 4.2 OCA 5mg n = 64, -13.0 ± 4.2, Difference -14.1 ± 3.8 <0.001 OCA 10mg n = 62 -15.0 ± 4.3, Difference -16.0 ± 3.9 <0.001 **Total bilirubin level Δ from Baseline to 6 months mg/dL (LS Mean ± SE)** Placebo n = 71, 0.06 ± 0.03 OCA 5mg n = 69, -0.03 ± 0.03, Difference -0.08 ± 0.03 0.008 OCA 10mg n = 64, -0.05 ± 0.03, Difference -0.11 ± 0.03 <0.001 **Total bilirubin level Δ from Baseline to 12 months mg/dL (LS Mean ± SE)** Placebo n = 70, 0.12± 0.04 OCA 5mg n = 64, -0.02 ± 0.04, Difference -0.13 ± 0.04 <0.001 OCA 10mg n = 62, -0.05 ± 0.04, Difference -0.17 ± 0.04 <0.001 **Conjugated Bilirubin Δ from Baseline to 6 months (LS Mean ± SE) (mg/dL)** Placebo n = 71 0.05 ± 0.02 OCA 5mg n = 69 -0.02 ± 0.02, Difference -0.07 ± 0.02 <0.001 OCA 10mg n = 64 -0.06 ± 0.02, Difference -0.11 ± 0.02 <0.001 **Conjugated Bilirubin Δ from Baseline to 12 months (LS Mean ± SE) (mg/dL)** Placebo n = 70 0.11 ± 0.03	

		OCA 5mg n = 64 -0.01 ± 0.03, Difference -0.12 ± 0.03 <0.001 OCA 10mg n = 62 -0.03 ± 0.03, Difference -0.14 ± 0.03 <0.001 **GGT Δ from Baseline to 6 months (LS Mean ± SE) U/L** Placebo n = 71, -32.4 ± 19.3 OCA 5mg n = 69, -132.1 ± 18.8, Difference 99.8 ± 17.5 <0.001 OCA 10mg n = 64, -181 .5 ± 19.6, Difference -149.2 ± 17.8 <0.001 **GGT Δ from Baseline to 12 months (LS Mean ± SE) U/L** Placebo n = 70, 6.7 ± 25.6 OCA 5mg n = 64, -140.8 ± 24.7, Difference -147.5 ± 23.1 <0.001 OCA 10mg n = 62, -176.7 ± 25.6, Difference 183.4 ± 23.3 <0.001 **All Serious adverse events:** placebo n = 3 (4%) 5mg OCA n = 11 (16%) 10mg OCA n = 8 (11%) Author's Conclusion: Obeticholic acid administered with ursodiol or as monotherapy for 12 months in patients with primary biliary cholangitis resulted in decreases from baseline in alkaline phosphatase and total bilirubin levels that differed significantly from the changes observed with placebo. There were more serious adverse events with obeticholic acid.	

Schlüsselfrage:

PICO 3.3 PBC Therapie

Population: PBC patient with pruritus
Intervention: cholestyramine OR bezafibrate
Comparison: No treatment
Outcome: Improvement of pruritus, Quality of life

Inhalt: *4 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
de Vries, E. 2021	n/a	Randomized controlled trial
Duncan, J. S. 1984	n/a	Randomized controlled trial, cross-over design
Shen, N. 2021	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews Four critical (items 2, 7, 13, 15) and five non-critical flaws (items 5, 6, 10, 12, 14). Overall quality of evidence: **Critically low**	Systematic review and meta-analysis 7 studies (2 RCTs and 5 prospective cohort studies)
Xu, C. 2022	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: 2 critical flaws (items 4, 7), 2 non-critical flaws (items 10, 12) Overall quality of evidence: LOW	Systematic review and meta-analysis of 23 RCTs.

AMSTAR 2: Systematic Reviews: *2 Bewertung(en)*

Shen, N. et al. Fibrates for the treatment of pruritus in primary biliary cholangitis: a systematic review and meta-analysis. Ann Palliat Med. 10. 7697-7705. 2021			
Overall confidence/Study Types	**P - I - C**	**Outcomes/Results**	**Literature References**
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews Four critical (items 2, 7, 13, 15) and five non-critical flaws (items 5, 6, 10, 12, 14). Overall quality of evidence: **Critically low** Study type: Systematic review and meta-analysis 7 studies (2 RCTs and 5 prospective	Population: Patients with PBC Intervention: Fibrates Comparison: Placebo/no treatment	Primary: Pruritus symptoms Secondary: - Results: **Pruritus:** Treatment with fibrates significantly improved pruritus symptoms in patients with PBC [relative risk (RR) =6.52, 95% confidence interval (CI): 3.26–13.06, P<0.00001].	7 studies included: (2 RCTs and 5 prospective cohort studies) Kanda 2003, Levy 2011, Han 2012, Lens 2014, Cheung 2016, Reig 2018, Corpechot 2018.

cohort studies) Databases: PubMed, Google Scholar, and Cochrane Library Search period: Inception up to December 2020 Inclusion Criteria: (I) randomized controlled trials (RCTs) or prospective studies; (II) articles comparing the efficacy of fibrates with placebo/no treatment for pruritus in patients with PBC; (III) English language publications; and (IV) human participants Exclusion Criteria: Cross-over experiments, redundant publications including duplicates, and trials not focusing on pruritus in the main results were excluded.		**Subgroup analysis** In comparison with fenofibrate (RR =5.34, 95% CI: 0.88–32.62, P=0.07), bezafibrate (RR =25.87, 95% CI: 7.93–84.42, P<0.00001) was more effective in improving pruritic symptoms in patients with PBC. Bezafibrate was also superior to fenofibrate in reducing the degree of pruritus in patients (mean difference =3.36, 95% CI: 2.62–4.09, P=0.05, I2=73%). Author's Conclusion: Fibrates can significantly improve pruritus symptoms in patients with PBC but only in a subset of patients. Further studies are needed to elucidate the pathophysiological mechanisms underlying the effect of fibrates on pruritus in PBC, and thus guide future treatment regimens.	
Methodical Notes			
Summary of Findings Result: The overall certainty of evidence was graded as low for outcome improvement of pruritus (RR 25.87, 95% CI: 7.93–84.42).			

Xu, C. et al. Efficacy and safety of pharmacological interventions for pruritus in primary biliary cholangitis: A systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol. 13. 835991. 2022

Overall confidence/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: 2 critical flaws (items 4, 7), 2 non-critical flaws (items 10, 12) Overall quality of evidence: LOW Study type: Systematic review and meta-analysis of 23 RCTs. Databases: PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, and ClinicalTrials.gov. Search period: Inception up to June 2021.	Population: 23 RCTs including 2194 PBC patients. Intervention: UDCA, Rifampicin, OCA, Bezafibrate, cholestyramine, Comparison: Standard of care, none, continuation, none detailed.	Primary: pruritus relief rate Secondary: Serum alkaline phosphatase and γ- glutamyl transpeptidase, Adverse events Results: **Pruritus** **UDCA with or without cholestyramine vs. placebo (8 studies):** pruritus relief (RR = 1.85, 95%CI (1.40, 2.45), p < 0.001, I 2 = 0.0%), had a significant difference in relieving pruritus. **UDCA + cholestyramine vs. placebo (2 studies):** itching score reduction (SMD =	23 RCTs included: Hiroshi 1990, Poupon 1991, Matti 1995, Albert Parés 2000, Jenny Heathcote 1994, Battezatti 1993, Poupon 1990, Lindor 1994, Bachs 1989, Podesta 1991, Hegade 2017, Mayo 2019, Nevens 2016, Kowdley 2018, Hirschfield 2014, Corpechot 2018, Kanda 2003, Mayo 2018, Jones 2017, A European Multi--centre Study Group 1993, Wiesner 1990, Almasio 2000, Hendrickse 1999.

Inclusion Criteria: (1) The study was a randomized controlled trial (RCT). (2) The diagnosis of PBC was based on at least two of the following: the presence of anti-mitochondrial antibody (AMA), cholestasis with an elevation of ALP activity, histopathologic evidence of nonsuppurative cholangitis and destruction of small or medium-sized bile ducts, and patients of primary biliary cholangitis with persistent pruritus (course of disease≥3 months). (3) All pharmacological interventions related to the treatment of pruritus in PBC. (4) Outcomes related to the efficacy and safety of pruritus in PBC Exclusion Criteria: (1) The interventions are not suitable (more than three interventions or the study interventions beyond our study). (2) PBC associated with other underlying diseases. (3) Unavailable data (there is no data we need in the study). (4) Absence of a clear basic information about the study subjects. (5) Duplicate publications. (6) Studies with ambiguous diagnostic criteria.		−1.78, 95% CI (−2.26, −1.29), p < 0.001, I2 = 64%), high heterogeneity (p = 0.095, I 2 = 64.0%) **Adverse events:** Bezafibrate (2 studies, mixed comparison placebo, UDCA without bezafibrate) OR = 0.99 95% CI (0.56, 1.74), p = 0.967). heterogeneity was low, (p = 0.504, I2 = 0.0%). Author's Conclusion: UDCA, methotrexate and GSK2330672 may relieve itching in patients with PBC, but there is a lack of robust evidence to support their effect on ALP or γ-GGT. Due to the heterogeneity in the published studies, based on the present review, we cannot explicitly recommend any specific drug for the treatment of PBC-related pruritus.	

Methodical Notes

Summary of Findings Result: The overall certainty of evidence was graded as low for outcome improvement of pruritus (RR 1.85, (95%CI 1.40)).

The overall certainty of evidence was graded as moderate for outcome Itching score reduction (SMD −1.78, (95% CI −2.26, −1.29)).

The overall certainty of evidence was graded as very high for outcome adverse events (OR 0.99 95% CI (0.56, 1.74)).

Cochrane Risk of Bias Tool 1 (RCT): *2 Bewertung(en)*

de Vries, E. et al. Fibrates for Itch (FITCH) in Fibrosing Cholangiopathies: a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. Gastroenterology. 160. 734?743.e6. 2021			
Population	**Intervention / Comparison**	**Outcomes/Results**	**Methodical Notes**
Evidence level: n/a Study type: Randomized controlled trial Number of Patients: PSC, PBC, and SSC Recruiting Phase: Between 2016 and 2019 Inclusion Criteria: Patients aged 18 years or older with severe or moderate pruritus in cholestasis caused by PBC, PSC, or SSC, as defined by European Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines, 4,19 were recruited at 7 academic hospitals in the Netherlands and 1 academic hospital in Spain. Patients were eligible if they reported an itch intensity of at least 5 of 10 (with 0 indicating no itch and 10 indicating the worst itch possible) on a visual analog scale (VAS), twice within the week before inclusion. Exclusion Criteria: Patients with pruritus due to primary dermatologic abnor- malities and patients with cholestasis due to obstruction that required invasive treatment within the scope of the trial were excluded. Patients with a creatinine clearance <60 mL/min were regarded as ineligible.	Intervention: bezafibrate Comparison: placebo	Primary: clinically relevant ≥50% reduction of itch intensity on VAS after 21 days of treatment with bezafibrate or placebo in patients with severe or moderate itch before start of treatment. Secondary: daily morning and evening pruritus VAS scores, changes in quality of life, changes in the 5D itch scale, serum levels of bilirubin, alkaline phosphatase (ALP), g-glutamyltransferase (gGT), ALT, AST, albumin, and lipid profile Results: **primary outcome: ≥50% reduction of the VAS score after 21 days of treatment** bezafibrate vs placebo: 45% vs. 11% (P = .003), difference 34% (95% confidence interval, 12– 55). **The median pruritus VAS score** bezafibrate vs placebo: baseline: 7.3 vs. 7.0 Day 21: 4 vs. 7 (P < .001) Day 35: 7 vs. 6.5 **Change in pruritus in 5D itch questionnaire:** bezafibrate group vs. placebo (P = .002). Author's Conclusion: Bezafibrate is superior to placebo in improving moderate to severe pruritus in patients with PSC and PBC.	Funding Sources: Declared, invesigator initiated and governmental. COI: Declared, none. Randomization: Random assignment to bezafibrate or placebo treatment (ratio 1:1) according to a computer-generated randomization schedule with a block size of maximum 4. Stratification was performed based on the VAS score at time of inclusion (day 0), using the strata VAS 5 to <7.5 and VAS 7.5 to ≤10. Blinding: Patients, investigators, and trial site staff were masked to treatment allocation throughout the whole study period. Dropout Rate/ITT-Analysis: <5% dropout per group. intention-to-treat analysis was performed. Notes: 2 questions(s) were considered to be unclear risk of bias (5,6); 0 question(s) were considered to be high risk of bias. Overall risk of bias: Low

Duncan, J. S. et al. Treatment of pruritus due to chronic obstructive liver disease. British medical journal (Clinical research ed.). 289. 22. 1984			
Population	**Intervention / Comparison**	**Outcomes/Results**	**Methodical Notes**
Evidence level: n/a Study type: Randomized controlled trial, cross-over design Number of Patients: 8 ambulant patients with liver disease (7 PBC, 1 PSC) Recruiting Phase: ? Inclusion Criteria: Ambulant patients with pruritus due to liver disease, no further description. Exclusion Criteria: no description	Intervention: cholestyramine, chlorpheniramine, and placebo Comparison: terfenadine	Primary: Cumulative pruritus score over 10 days Secondary: - Results: Cumulative pruritus score over 10 days: Cholestyramine: 12.9 Placebo 20.3 Author's Conclusion: "Certain patients benefited strikingly from either cholestyramine or terfenadine. Others experienced a modest improvement with both drugs, which suggests that there may be a place for using them concurrently. They should not, however, be administered simultaneously because of the binding properties of cholestyramine"	Funding Sources: no description COI: no description Randomization: no description Blinding: single blinded, no description Dropout Rate/ITT-Analysis: no description Notes: 0 questions(s) were considered to be unclear risk of bias; 6 questions were considered to be high risk of bias. Overall risk of bias: High Downgrade due to high risk of bias in 6 domains (1-6).

Schlüsselfrage:

PICO 4.1 PSC Therapie

Population: PSC patients
Intervention: Endoscopy (balloon dilatation or stenting)
Comparison: No treatment
Outcome: Transplant-free survival OR progression of fibrosis, Normalization of cholestatic liver enzymes AND/OR Alkaline Phosphatase AND/OR Bilirubin AND/OR GGT

Inhalt: *2 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Dhaliwal, A. S. 2022	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: 4 critical flaws (items 2, 7, 9, 11), 4 non-critical flaws (items 5, 10, 12, 13) Overall quality of evidence: CRITICALLY LOW	Systematic review and meta-analysis
Ferreira, Mtgb 2021	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Two critical flaw (items 2, 11) and two non-critical flaws (items 10 and 12). Overall quality of evidence: Low.	Systematic review and Meta-Analysis (1 RCT, 4 retrospective cohort studies)

AMSTAR 2: Systematic Reviews: *2 Bewertung(en)*

Dhaliwal, A. S. et al. A comparison of balloon- versus stent-based approach for dominant strictures in primary sclerosing cholangitis: a meta-analysis. Ann Gastroenterol. 35. 307-316. 2022			
Overall confidence/Study Types	**P - I - C**	**Outcomes/Results**	**Literature References**
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: 4 critical flaws (items 2, 7, 9, 11), 4 non-critical flaws (items 5, 10, 12, 13) Overall quality of evidence: CRITICALLY LOW Study type: Systematic review and meta-analysis Databases: PubMed, EMBASE, Web of Science, Google Scholar, and Cochrane.	Population: PSC patients with dominant strictures Intervention: endoscopic balloon dilation Comparison: balloon dilation plus stenting	Primary: clinical success (Pooled clinical success was defined in most studies as improvement in liver enzymes or symptoms such as fever, abdominal pain, pruritus, and fatigue), technical success (Pooled technical success was defined as the successful completion of the endoscopic procedure) Secondary: adverse events (AE)	10 studies included, see full text article: RCT: Ponsioen 2018 observational studies: Wit 1996, Johnson 2006, Kaya 2001, Stiehl 2002, Wagner 1996, Ahrendt 1998, Gluck 2008, Gotthardt 2010, Lee 1995

Search period: Inception to November 2012 Inclusion Criteria: In this meta-analysis, studies were included that evaluated the clinical outcomes of endoscopic balloon dilation with and without stenting in patients with PSC. Studies were included irrespective of inpatient/outpatient setting and geography if they provided the appropriate data needed for the analysis. Exclusion Criteria: 1) Conference abstracts, general reviews, or commentaries; 2) studies with sample size <10; 3) studies done in the pediatric population (age <18 years); and 4) studies not published in the English language.		Results: **Clinical success** The pooled clinical success for balloon dilation was 86.5% (95% confidence interval [CI] 66.6-95.4%; I2=79.7) compared to 70.8% (95%CI 37.7-90.7%; I2=79.4%) for balloon plus stent, with P<0.001 for the difference between these 2 groups. **Technical success** The pooled technical success for balloon dilation was 96.8% (95%CI 92.0-98.7%; I2 =75.9%) compared to 91.9% (95%CI 81.3-96.8%; I2 =40.24%) for balloon plus stent, with P<0.001 for the difference between these 2 groups. **Adverse events** The pooled rate of overall AE was 11.2% (95% CI 6.6%-18.4%; I2 =91%) for balloon dilation alone and 26.9% (95%CI 9.6-55.9%; I2 =93%) for balloon plus stent, with P<0.001 for the difference between these groups. **Cholangitis** The pooled rate of cholangitis was 4.8% (95%CI 1.4-14.8%; I2 =49%) for balloon dilation alone and 11.4% (95%CI 3.7-16.2%; I2 =93%) for balloon plus stent, with P<0.001 for the difference between these groups. **Bile duct perforation** The pooled rate of bile duct perforation was 1.3% (95%CI 0.5-3.7%; I2 =16%) for balloon dilation alone and 1.6% (95%CI 0.6-4.5%; I2 =43%) for balloon plus stent, with P=0.782 for the difference between these groups.	

		Post-procedural PEP The pooled rate of post-procedural PEP was 2.2% (95%CI 0.6-7.4%; I2 =81%) for balloon dilation alone and 9.8% (95%CI 3.1-26.8%; I2 =81.7%) for balloon plus stent, with P<0.001 for the difference between these 2 groups **Bleeding** The pooled rate of bleeding was 1.5% (95%CI 0.5-3.8%; I2 =49%) for balloon dilation alone and 1.2% (95%CI 0.04%- 3.5%; I2 =43%) for balloon plus stent. Author's Conclusion: Balloon dilation appears to be superior in terms of clinical and technical successes, with overall lower rates of AE compared to balloon dilation plus stenting for the management of PSC dominant strictures. Further trials are needed to validate our findings.	

Methodical Notes

Summary of Findings Result: Clinical success: Balloon dilation alone:
86.5% (95% confidence interval [CI] 66.6-95.4%; I2 =79.7)
Balloon dilatation + stent:
70.8% (95%CI 37.7-90.7%; I2 =79.4%)
P<0.001 for the difference between these two groups.
Balloon dilatation alone: 6 studies (243 patients), balloon + stent (2 studies with 59 patients)
VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ certainty of evidence.

Adverse events:
Balloon dilation alone:
11.2% (95% CI 6.6%-18.4%; I2 =91%)
Balloon dilatation + stent:
26.9% (95%CI 9.6-55.9%; I2 =93%
P<0.001 for the difference between these two groups.
Balloon dilatation alone: 9 studies (361 patients), balloon + stent (4 studies with 95 patients
VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ certainty of evidence.

Ferreira, Mtgb et al. Stent versus Balloon Dilation for the Treatment of Dominant Strictures in Primary Sclerosing Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Endosc. 54. 833-842. 2021			
Overall confidence/Study Types	**P - I - C**	**Outcomes/Results**	**Literature References**
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Two critical flaw (items 2, 11) and two non-critical flaws (items 10 and 12). Overall quality of evidence: Low. Study type: Systematic review and Meta-Analysis (1 RCT, 4 retrospective cohort studies) Databases: PubMed/ MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library and LILACS. Search period: Inception to December 2020 Inclusion Criteria: All comparative, retrospective and prospective observational studies, as well as randomized controlled trials, that involved patients with PSC were included. Inclusion criteria for the patients were a diagnosis of at least one dominant stricture in the intra- or extra-hepatic bile ducts, and a history of biliary stent placement (endoscopic or percutaneous) or balloon dilation Exclusion Criteria: Studies that did not provide sufficient data for analysis of outcomes were excluded.	Population: Patients with PSC Intervention: Balloon dilatation Comparison: Stent placement	Primary: clinical efficacy, recurrence, cumulative recurrence-free rate, transplant rate, 5-year survival rate, mortality, total adverse events (including cholangitis, pancreatitis, perforation, and bleeding), progression to cholangiocarcinoma, pain, ascites, as well as the clinical indications for each procedure (jaundice, recurrent cholangitis, abdominal pain, pruritus, and fever). Secondary: / Results: 5 studies were included in the systematic review and meta-analysis. Of these, only one was a randomized clinical trial, while the others were retrospective cohort studies. Stent placement vs. balloon dilation of dominant strictures **Clinical efficacy:** Pooled analyses of these studies revealed no significant differences between balloon dilation and stent placement (RD, -0.13; 95% CI, -0.58 to 0.33; I2 =93%). **Cumulative recurrence free rate** With regards to stricture recurrence, only one study reported this outcome, with similar but higher rates reported in the dilation group. **Transplant rates:** Two studies compared the transplant rates in a total of 259 patients, but reported no significant differences in the analyzed outcome (RD, -	5 studies included: RCT: Ponsioen et al. 2018 Observational studies: Kaya et al. 2001, Han et al. 2017, Navaneethan et al. 2015, Al-Lehini et al. 2010

		0.09; 95% CI, -0.19 to 0.01; I 2 =0%) **5-year survival rate:** Only one study compared the 5-year survival rate, and reported higher rates in the dilation group. **Mortality:** Mortality as a result of balloon dilation or stent placement was also reported in only one study, and demonstrated similar results. **Adverse events:** A total of three studies reported information on the total number of adverse events. Among the 206 patients included, balloon dilation associated with a significantly decreased rate of total adverse events (RD, -0.34; 95% CI, -0.45 to -0.23; I2 =61%). When stratified by the type of adverse event, only the rates of cholangitis/ bacteremia were significantly different, with four studies on 394 patients reporting a significantly lower rate among balloon dilation patients (RD, -0.19; 95% CI, -0.25 to -0.13; I2 =51%). No significant differences were reported in the development of post-procedure pancreatitis (RD, -0.08; 95% CI, -0.19 to 0.03; I2 =65%), perforation (RD, -0.01 95% CI -0.05 to 0.03; I2 =1%), or cholangiocarcinoma (RD, 0.00; 95% CI, -0.08 to 0.07;I2 =0%). Bleeding and pain were complications that each appeared in only one study, rendering it impossible to meta-analyze such data. The rates of both complications, however, were higher in the stent group, thereby favoring the balloon dilation approach. **Clinical indications** With regards to the clinical indications for each procedure, recurrent cholangitis was more common in the balloon dilation cohort as compared to the stent	

		placement group (RD, -0.20; 95% CI, -0.28 to -0.13; I2 =2%). No statistical differences in jaundice, abdominal pain or pruritus were reported in the two studies involving 259 patients. Author's Conclusion: Balloon dilation and stent placement demonstrated similar clinical efficacy in resolving the symptoms of cholestasis and dominant strictures among PSC patients. However, biliary stent placement appeared to increase the risk of total adverse events, specifically that of cholangitis/bacteremia.	

Methodical Notes

Summary of Findings Result: Transplant rate: -0.09 [-0.19, 0.01], 2 studies (259 participants)
VERY LOW (⊕⊖⊖⊖) certainty of evidence

5-year overall survival: "The included study reported higher rates of 5-year survival in the dilation group", 1 study (188 participants)
VERY LOW (⊕⊖⊖⊖) certainty of evidence

Total Adverse events: RD, -0.34; 95% CI, -0.45 to -0.23), 3 studies (206 participants)
VERY LOW (⊕⊖⊖⊖) certainty of evidence

Schlüsselfrage:

PICO 4.2 PSC Therapie

Population: PSC patient
Intervention: UDCA
Comparison: No treatment
Outcome: Transplant-free survival OR progression of fibrosis, Normalization of cholestatic liver enzymes AND/OR Alkaline Phosphatase AND/OR Bilirubin AND/OR GGT

Inhalt: *2 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Deneau, M. R. 2018	n/a	Retrospective cohort study
Poropat, G. 2011	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: No critical flaws, 1 non-critical flaws (item 10) Overall quality of evidence: HIGH **Article nominated bei guideline expert working members**	Systematic review and meta-analysis

AMSTAR 2: Systematic Reviews: *1 Bewertung(en)*

Poropat, G. et al. Bile acids for primary sclerosing cholangitis. Cochrane Database Syst Rev. . Cd003626. 2011			
Overall confidence/Study Types	**P - I - C**	**Outcomes/Results**	**Literature References**
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: No critical flaws, 1 non-critical flaws (item 10) Overall quality of evidence: HIGH **Article nominated bei guideline expert working members** Study type: Systematic review and meta-analysis Databases: The Cochrane Hepato-Biliary	Population: Patients with PSC Intervention: Any dose or duration of a bile acid treatment versus placebo, no intervention, or another intervention. Co-interventions were allowed if received by both intervention groups within a trial. Comparison: Placebo or no intervention	Primary: 1. All-cause mortality (at the end of treatment). 2. Number of treatment failures including liver transplantation, biopsy-proven cirrhosis, adenocarcinoma of the bile duct, and signs of decompensated liver cirrhosis such as varices, encephalopathy, or ascites. 3. Adverse events. Adverse events defined as any untoward medical occurrence not necessarily having a causal relationship with the treatment but resulting in a dose reduction or discontinuation of treatment. Severe adverse events were defined according to the ICH guidelines (ICH-GCP 1997) as any event that would increase mortality; is life-	8 RCT included: Beuers 1992, de Maria 1996, Lindor 1997, Lindor 2009, Lo 1992, Mitchell 2001, Olsson 2005, Stiehl 1994

Group Controlled Trials Register (Gluud 2010), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, and Science Citation Index Expanded Search period: Inception to October 2010 Inclusion Criteria: Randomised clinical trials comparing any dose of bile acids or duration of treatment versus placebo, no intervention, or another intervention were included irrespective of blinding, language, or publication status. Exclusion Criteria:		threatening; requires inpatient hospitalisation; results in a persistent or significant disability; or any important medical event which may jeopardise the patient or requires intervention to prevent it. 4. Quality of life. Secondary: 1. Clinical symptoms, ie, number of patients with pruritus and fatigue or fatigue severity scale changes, or both. 2. Biochemical responses: serum activities of alkaline phosphatases, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and gamma-glutamyl transpeptidase, and serum bilirubin and albumin concentrations and/or number of patients with abnormal values of these biochemical variables. 3. Radiological response: number of patients with radiological deterioration. 4. Histological response: number of patients with histological deterioration. Results: Seven trials with a total of 552 patients compared UDCA versus placebo, and one trial compared UDCA versus no intervention in a total of 40 patients. **All-cause mortality** All included trials reported on all-cause mortality at the end of treatment. UDCA did not significantly reduce overall mortality (RR 1.00, 95% CI 0.46 to 2.20) when compared with the control group. There were 11 deaths out of 296 patients (3.7%) in the UDCA group as well as in the control group, with no statistically significant heterogeneity (I2 = 0%) **Treatment failures** There was no significant difference between UDCA and placebo with respect to treatment failures such as liver transplantation, varices, ascites, and	

		encephalopathy (RR 1.22, 95% CI 0.91 to 1.64) **Adverse events** Six trials among all the included and excluded trials reported on adverse events. on a total of 444 patients. However, we analysed only the data from included trials on a total of 402 patients. There was no statistically significant difference between treatment with UDCA versus placebo or no intervention with respect to the number of adverse events (RR 1.10, 95% CI 0.76 to 1.60) **Liver biochemistry** Three trials including 108 patients reported the serum bilirubin level at the end of treatment. UDCA significantly decreased the serum bilirubin concentration (MD -14.6 µmol/litre; 95% CI -18.7 to -10.6; reduction ranged from 33% to 60%). Four trials including 120 patients reported serum alkaline phosphatases activity. UDCA significantly decreased serum alkaline phosphatases activity (MD -506 IU/litre, 95% CI -583 to -430; reduction ranged from 45% to 67%). Two trials including 88 patients reported serum aspartate aminotransferase activity. UDCA significantly decreased aspartate aminotransferase activity (MD -46 IU/ litre, 95% CI -77 to -16; reduction ranged from 41% to 48%) Two trials including 42 patients reported serum gamma-glutamyl transpeptidase activity. UDCA significantly decreased gamma-glutamyl transpeptidase activity (MD -260 IU/litre, 95% CI -315 to -205; reduction ranged from 70% to 79%).	

		Three trials including 108 patients reported serum albumin concentration. UDCA had no significant effect on the serum albumin concentration (MD - 0.20 g/litre, 95% CI -1.91 to 1.50) **Quality of life and cost effectiveness** Only the trial (Olsson 2005) reported the analysis of self-estimated quality of life, assessing separately physical and mental components. No significant differences were found between the groups of patients for both, physical (MD -0.80; 95% CI -3.19 to 1.59) and mental (MD -0.20; 95% CI -2.69 to 2.29) **Liver histology deterioration** Four trials reported the number of patients with deterioration of liver histology. Twelve out of 92 patients in the UDCA groups and 14 out of 93 patients in the control groups had deterioration of liver histology. UDCA did not significantly decrease the risk of liver histology deterioration (RR 0.89, 95% CI 0.45 to 1.74) **Cholangiographic deterioration** Three trials reported the number of patients with cholangiographic deterioration; four out of 43 patients in the UDCA group and ten out of 43 patients in the control group had cholangiographic deterioration. UDCA did not significantly affect the risk of cholangiographic deterioration (RR 0.43, 95% CI 0.18 to 1.02) **Clinical symptoms** Three trials reported four out of 76 patients in the UDCA group and six out of 75 patients in the	

		control group having worsening clinical symptoms at the end of treatment. UDCA did not significantly decrease the number of patients with worsening fatigue and/or pruritus (RR 0.66, 95% CI 0.20 to 2.19) Author's Conclusion: We did not find enough evidence to support or refute the use of bile acids in the treatment of primary sclerosing cholangitis. However, bile acids seem to lead to a significant improvement in liver biochemistry. Therefore, more randomised trials are needed before any of the bile acids can be recommended for this indication.	

Methodical Notes

Summary of Findings Result: The overall certainty of evidence was graded as low for outcome transplant free survival - any age. (RR 1.00, 95% CI 0.46 to 2.20))
We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias and once due to serious imprecision, based on the large confidence interval.

The overall certainty of evidence was graded as /moderate for outcome Normalization of cholestatic liver enzymes: alkaline phosphatase (ALP) - any age (MD -506 IU/litre, (95% CI -583 to -430), 45% to 67% reduction).
We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias.

The overall certainty of evidence was graded as moderate for outcome Normalization of cholestatic liver enzymes: Bilirubin - any age (MD -14.6 µmol/litre; 95% CI -18.7 to -10.6; 33% to 60% reduction).
We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias.

The overall certainty of evidence was graded as moderate for outcome Normalization of cholestatic liver enzymes: Gamma Glutamyl transferase (GGT) - any age ((MD -260 IU/L, (95% CI -315 to -205) 70% to 79% re-duction)
We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias.

The overall certainty of evidence was graded as low for outcome adverse events - any age (RR 1.10, 95% CI 0.76 to 1.60)
We chose to downgrade the evidence once due to high risk of bias and once due to serious imprecision, based on the large confidence interval.

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: *1 Bewertung(en)*

Deneau, M. R. et al. Gamma Glutamyltransferase Reduction Is Associated With Favorable Outcomes in Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis. Hepatol Commun. 2. 1369-1378. 2018			
Evidence level	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a Study type: Retrospective cohort study	Funding sources: Supported by the Primary Children's Hospital Foundation and the National Center for Advancing Translational Sciences of the National Institutes of Health (KL2TR001065) Conflict of Interests: Stated, see full text article. Randomization: / Blinding: / Dropout rates:	Total no. patients: 287 Recruiting Phase: Not described. Inclusion criteria: Medical records on all known PSC patients with disease onset prior to 18 years of age at 36 different institutions throughout Europe, North America, the Middle East, and Asia, including 11 non-transplant referral centers, 13 large, tertiary referral liver transplant centers, and 12 centers with population-based data (capturing all patients in a defined geographic region). Exclusion criteria: We excluded patients who presented with portal hypertensive or biliary complications within 3 months of PSC diagnosis from this analysis, as their baseline laboratory studies were likely reflective of the outcomes of interest already being present.	Interventions: Patients treated with UDCA Comparison: No treatment
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 6 /9 stars. Downgrade due 0 stars in comparability domain Author's conclusion: We showed that UDCA therapy resulted in a larger reduction in liver biochemistry tests compared with no therapy,		

	but that longterm adverse liver outcomes were similar in treated and untreated patients. This was true across a range of outcome metrics and across PSC phenotypes.	
Outcome Measures/results	Primary Biochemical response and adverse events: (1) the development of portal hypertensive complications (ascites, hepatic encephalopathy, or esophageal varices with or without bleeding); (2) biliary complications (a clinical picture of biliary obstruction as evidenced by a biliary stricture requiring an intervention in the form of endoscopic or percutaneous stenting, balloon dilation, or drainage); (3) cholangiocarcinoma; (4) liver transplantation; or (5) death from liver disease. A composite outcome of any of these criteria was termed “event-free survival.” Secondary /	Results: Of the 287 children, mean age of 11.4 years old, UDCA was used in 81% at a mean dose of 17 mg/kg/day. After 1 year of UDCA therapy, UDCA-treated patients had larger reductions in, and lower mean levels of GGT, ALT and APRI, compared with untreated patients: <u>Laboratory studies at 1 year</u> GGT at 1 year UDCA (n = 236): 43 No treatment (n = 51): 115 p < 0.001 ALP at 1 year UDCA (n = 236): 0.6 No treatment (n = 51): 0.8 p = 0.017 ALT at 1 year UDCA (n = 236): 62 No treatment (n = 51): 96 p = 0.003 APRI at 1 year UDCA (n = 236): 0.4 No treatment (n = 51): 0.5 p = 0.031 Total Bilirubin at 1 year UDCA (n = 236): 0.6 No treatment (n = 51): 0.5 p = 0.235 <u>Percentage decrease in laboratory studies from diagnosis to 1 year</u>

		GGT at 1 year UDCA (n = 236): 75% No treatment (n = 51): 60% p = 0.002 ALP at 1 year UDCA (n = 236): 44% No treatment (n = 51): 12% p = <0.001 ALT at 1 year UDCA (n = 236): 73% No treatment (n = 51): 22% p = <0.001 APRI at 1 year UDCA (n = 236): 58% No treatment (n = 51): 22% p = <0.001 Total Bilirubin at 1 year UDCA (n = 236): 9% No treatment (n = 51): 0% p = 0.322 <u>Rates of adverse liver outcomes were similar in treated and untreated groups:</u> 5 year event-free survival 5-year event-free survival was similar (74% versus 77%, P = NS). Portal hypertensive complications UDCA (n = 236): 19% No treatment (n = 51): 18% p = 0.814

		Biliary stricture requiring procedural intervention UDCA (n = 236): 6% No treatment (n = 51): 8% p = 0.698 Liver transplantation UDCA (n = 236): 11% No treatment (n = 51): 12% p = 0.807 Cholangiocarcinoma UDCA (n = 236): 1% No treatment (n = 51): 0% p = 0.511 Death UDCA (n = 236): 1% No treatment (n = 51): 0% p = 0.511 Any adverse outcome UDCA (n = 236): 25% No treatment (n = 51): 25% p = 0.945

Schlüsselfrage:

PICO 4.3 PSC Diagnostik

Population: PSC patient
Intervention: CA 19-9 OR Ultrasound OR MRCP (for the screening of hepatobiliary tumors)
Comparison: Ultrasound OR MRCP OR CA 19-9 (for the screening of hepatobiliary tumors)
Outcome: Sensitvity and specificity for the detection of cholangiocarcinoma OR Survival

Inhalt: *6 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Ali, Ahmad Hassan 2018	n/a	Cohort study
Bergquist, A. 2022	n/a	Retrospective cohort study
Charatcharoenwitthaya, Phunchai 2008	n/a	Diagnostic study
Eaton, J. E. 2021	n/a	Prospective diagnostic study.
Trivedi, Palak J 2020	n/a	Cohort study.
Villard, Christina 2023	n/a	Prospective cohort study

OXFORD (2011) QUADAS-2: Diagnostic Accuracy Studies: *2 Bewertung(en)*

Charatcharoenwitthaya, Phunchai. Utility of serum tumor markers, imaging, and biliary cytology for detecting cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. Hepatology (Baltimore, Md.). 48. . 2008		
Evidence level/Study Types	**Population**	**Outcomes/Results**
Evidence level: n/a Study type: Diagnostic study	Number of patients / samples: 230 patients with PSC Inclusion criteria: Consecutive patients with well-defined PSC who were identified using a computerized master diagnosis index. The diagnosis of PSC was based on cholangiographic findings of multifocal strictures and beading of the intra-hepatic and/or extrahepatic bile ducts6 with compatible biochemical abnormalities and exclusion of secondary causes.3 These patients had their first medical evaluation for their liver disease at the Mayo Clinic, Rochester, MN, between January 2000 and December 2005 Exclusion criteria: patients who were:	Key outcomes: Development of cholangiocarcinoma Results: **Diagnostic Performance of Serum CA 19-9** 20 U/mL (best result) according to authors AUC 0.79, Sensitivity (95% CI) 78% (0.58-0.90), Specificity (95% CI) 67% (0.60-0.73), PPV (95% CI) 23% (0.15-0.33), NPV (95% CI) 96% (0.91-0.98), Accuracy (95% CI) 68% (0.62-0.74). **Diagnostic Performance of Cross-Sectional Liver Imaging for Detecting Cholangiocarcinoma** **Ultrasound:**

	were referred from else- where for management of their cholangiocarcinoma; had no cholangiograms for review to confidently make a diagnosis of PSC; had an unclear final diagnosis as to benign or malignant liver disease; or had no diagnostic tests in surveillance for cholangio- carcinoma during follow-up. Patient population: Consecutive in house (at the Mayo Clinic, Rochester, MN, USA) PSC patients who were screened and followed for development of cholangiocarcinoma from 2000 through 2006. Index test: Not defined, Serum CA 19-9, Liver imaging (US, MRI), Cholangiogram, cytology. Reference test: see index test section Blinding: not blinded	Overall finding AUC 0.76; Sensitivity (95% CI) 57% (0.37-0.76), Specificity (95% CI) 94% (0.90-0.97), PPV (95% CI) 48% (0.29-0.67), NPV (95% CI) 95% (0.91-0.97), Accuracy (95% CI) 90% (0.86-0.94) Definite finding AUC 0.55, Sensitivity (95% CI) 10% (0.03-0.29), Specificity (95% CI) 100% (0.98-1), PPV (95% CI) 100% (0.34-1), NPV (95% CI) 91% (0.86-0.94), Accuracy (95% CI) 91% (0.86-0.94) Probable finding AUC 0.60, Sensitivity (95% CI) 19% (0.08-0.40), Specificity (95% CI) 97% (0.93-0.99), PPV (95% CI) 40% (0.17-0.69), NPV (95% CI) 92% (0.87-0.95), Accuracy (95% CI) 89% (0.84-0.93) Possible finding AUC 0.63, Sensitivity (95% CI) 29% (0.14-0.50), Specificity (95% CI) 97% (0.94-0.99), PPV (95% CI) 55% (0.28-0.79), NPV (95% CI) 92% (0.88-0.95), Accuracy (95% CI) 90% (0.86-0.94) **Diagnostic Performance of Cholangiograms for Detecting Cholangiocarcinoma in PSC** **MRCP** Overall finding AUC 0.77, Sensitivity (95% CI) 78% (0.45-0.94), Specificity (95% CI) 76% (0.68-0.83), PPV (95% CI) 21% (0.11-0.38), NPV (95% CI) 98% (0.92-0.99), Accuracy (95% CI) 76% (0.68-0.83) Definite finding AUC 0.56, Sensitivity (95% CI) 11% (0.02-0.44), Specificity (95% CI) 100% (0.97-1), PPV (95% CI) 100% (0.21-1), NPV (95% CI) 93% (0.87-0.97), Accuracy (95% CI) 93% (0.87-0.97) Probable finding AUC 0.58, Sensitivity (95% CI) 33% (0.12-0.65), Specificity (95% CI) 84% (0.76-0.89), PPV (95% CI) 14% (0.05-0.35), NPV (95% CI) 94% (0.87-0.97), Accuracy (95% CI) 80% (0.72-0.86) Possible finding AUC 0.63, Sensitivity (95% CI) 33% (0.12-0.65), Specificity (95% CI) 93% (0.86-0.96), PPV (95% CI) 27% (0.10-0.57), NPV (95% CI) 94% (0.88-0.97), Accuracy (95% CI) 88% (0.81-0.93)
Methodical Notes		
Notes: QUADAS-2 tool for the assement of primary diagnostic accuracy studies. 13 questions(s) were answered with 'unclear' and considered to be of unclear risk of bias.		

Downgrade due to very serious risk of bias.
Article nominated bei guideline expert working members

Eaton, J. E. et al. Early Cholangiocarcinoma Detection With Magnetic Resonance Imaging Versus Ultrasound in Primary Sclerosing Cholangitis. Hepatology. 73. 1868-1881. 2021

Evidence level/Study Types	Population	Outcomes/Results
Evidence level: n/a Study type: Prospective diagnostic study.	Number of patients / samples: 351 PSC patients Inclusion criteria: Adults with large-duct PSC who underwent both an ultrasound and MRI of the abdomen within 3 months of each other were considered for inclusion, and the medical records of these individuals were reviewed in detail. Exclusion criteria: Subjects were excluded if there was a concern for underlying CCA based on indeterminate biliary brush cytology and serial or multifocal polysomy on fluorescence in situ hybridization (FISH) but did not meet the subsequent definition of CCA. Patients with imaging studies deemed to be suboptimal by the blinded radiology team were also excluded Patient population: 351 patients with large-duct PSC who underwent both an ultrasound and MRI within 3 months of each other were identified. After excluding 85 individuals, 266 patients (asymptomatic, n = 127; symptomatic, n = 139) were included (Mayo Clinic Rochester, n = 248; Florida, n = 14; and Arizona, n = 4), and perihilar CCA was present in 120 individuals. CCA and markers of cholestasis were more prevalent among those with symptoms. Patients with CCA were more likely to be men, have a lower body mass index (BMI), shorter duration of PSC, and symptoms of biliary obstruction and elevation in liver biochemistries and CA 19-9 levels. The cohort of persons without CCA was largely comprised and representative of persons with mild PSC, in whom 70% were asymptomatic with minimal elevations in liver biochemistries. The duration of follow-up for the entire cohort was 6.79 (2.89-10.18) years. The cohort is representative of early-stage CCA, and 93.33% (112 of 120) were listed for liver transplantation and received neoadjuvant chemotherapy and radiation. Index test: Ultrasound Reference test: MRI, CA 19-9 level 100 u/mL Blinding: Importantly, radiologists who were blinded to all of the clinical information and original radiologic report re-examined the MRI	Key outcomes: Diagnostic performance and interrater variability of ultrasound and MRI Results: **MRI (entire cohort)** <u>Definite or possible CCA</u> Sensitivity % (95% CI) 89.17 (82.19-94.15) Specificity % (95% CI) 85.62 (78.86-90.87) PPV % (95% CI) 83.59 (77.34-88.38) NPV % (95% CI) 90.58 (85.14-94.16) AUC 0.87; TP 107, TN 125, FP 21, FN 13 <u>Definite CCA</u> Sensitivity % (95% CI) 58.33 (48.98-67.26) Specificity % (95% CI) 97.95 (94.11-99.57) PPV % (95% CI) 95.89 (88.29-98.63) NPV % (95% CI) 74.09 (69.80-77.97) AUC 0.78; TP 70, TN 143, FP 3, FN 50 **Ultrasound (entire cohort)** <u>Definite or possible CCA</u> Sensitivity %52.50 (43.18-61.69)

	(S.K.V. and C.L.W.) and ultrasound (S.P.S., I.S.I.) images for the purpose of this study and disagreements were resolved by discussion.	Specificity % (95% CI) 89.73 (82.93-93.65) PPV % (95% CI) 80.77 (71.63-87.48) NPV % (95% CI) 69.68 (65.39-73.65) AUC 0.70; TP 63; TN 131, FP 15; FN 57 Definite CCA Sensitivity %16.67 (10.49-24.56) Specificity % (95% CI) 99.32 (96.24-99.98) PPV % (95% CI) 95.24 (73.14-99.32) NPV % (95% CI) 59.18 (57.21-61.13) AUC 0.58; TP 20; TN 145; FP 1; FN 100

Methodical Notes

Notes: QUADAS-2 tool for the assement of primary diagnostic accuracy studies.
2 questions(s) were answered with 'no' and considered to be of high risk of bias (consecutive recruitment, reference standard treshold)
0 questions(s) were answered with 'unclear' and considered to be of unclear risk of bias.

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: *4 Bewertung(en)*

Ali, Ahmad Hassan. Surveillance for hepatobiliary cancers in patients with primary sclerosing cholangitis. Hepatology (Baltimore, Md.). 67. . 2018

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Cohort study	Funding sources: Not stated Conflict of Interests: Dr. Carey consults for NGM and advises Target. Dr. Silveira consults for Conatus. Randomization: / Blinding: /	Total no. patients: 79 of 830 patients with PSC developed HBCa Recruiting Phase: From 1995 to 2015 Inclusion criteria: (1) had 1 year of clinical, laboratory, and imaging follow-up from the time of PSC diagnosis or first clinical encounter at Mayo Clinic Rochester,(2) developed HBCa during the follow-up	Interventions: Surveillance for CCA consisted of annual imaging with abdominal ultrasound (US), computed tomography (CT), or magnetic resonance imaging (MRI)/cholangiopancreatography (MRCP) plus CA19- 9. Surveillance for GBCa consisted of imaging, usually US, every 6-12 months. Surveillance for HCC began once PSC progressed to cirrhosis and consisted of imaging (US,MRI/MRCP [contrast-enhanced unless contraindicated], or CT) every 6-12 months plus alphafetoprotein. The imaging modality used was based on patient factors and physician preference.

	Dropout rates: /	period, and(3) had 1 year of follow-up after receiving a diagnosis of HBCa and undergoing treatment for HBCa (when applicable). Exclusion criteria: Subjects were excluded if any of the following applied: received a new diagnosis of PSC and HBCa simultaneously; referred to the Mayo Clinic with an outside diagnosis of HBCa or with cytology suspicious for malignancy, biliary epithelial fluorescence in situ hybridization (FISH) polysomy, and/or malignant-appearing stricture/mass on imaging; diagnosis of HBCa during the first year after PSC diagnosis; history of LT; and comorbid hepatitis B, C, or D infection, primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, alcoholic liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, Wilson's disease, hemochromatosis, or immunoglobulin G4–associated cholangitis.	Comparison: No surveillance
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies / Case control studies: 7 /9 stars. **Article nominated bei guideline expert working members** Author's conclusion: This study demonstrates that HBCa surveillance significantly improves outcomes, including survival, in patients with PSC.		
Outcome Measures/results	Primary time from HBCa detection to first occurrence of any of the following: HBCa recurrence, HBCa-related death, allcause mortality, or last known clinic follow-up. Secondary /	Results: Seventy-eight percent of patients (54/79) developed CCA, 21% (17/79) HCC, 6% (5/79) GBCa, 3% (2/79) both CCA and HCC, and 1% (1/79) both HCC and GBCa. Fifty-one percent (40/79) were under HBCa surveillance, and 49% (39/79) were not. The incidence of all-cause mortality was 5.5 times greater in the no-surveillance group than in the surveillance group (3.8; 95% CI, 2.67-5.24; versus 0.7; 95% CI, 0.39-1.08 deaths per 10 person-years). Sixty-two percent (49/79) of patients died during follow-up. The 5-year and 10-year overall survival rates were significantly higher in the surveillance group versus the	

		no-surveillance group (68% and 56% versus 20% and 13%, respectively; P < 0.001). The probability of an HBCA-related event (recurrence or HBCa-related death) within 5 years was 32% with surveillance versus 75% without surveillance. The incidence of HBCa-related adverse events was 8.5 times greater in the no-surveillance group than in the surveillance group (3.4; 95% confidence interval [CI], 2.35-4.82; versus 0.4; 95% CI, 0.21-0.76 events per 10 person-years).

Bergquist, A. et al. Impact on follow-up strategies in patients with primary sclerosing cholangitis. Liver Int. . . 2022			
Evidence level	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a Study type: Retrospective cohort study	Funding sources: Declared, governmental funding Conflict of Interests: Declared, private sector funding of one PI Randomization: - Blinding: - Dropout rates: complete follow-up	Total no. patients: 2975 PSC patients from 27 centres Recruiting Phase: January 1980 and 31 December 2010 Inclusion criteria: All patients diagnosed with PSC from 27 european centers. Exclusion criteria: All patient datasets were checked for plausibility and validity, and duplicated patient entries were removed before analysis. Patients with inadequate follow-up duration (<1 year) or lack of data were excluded. To avoid lead-time bias and reduce immortal-time bias we further excluded all patients diagnosed with a hepatobiliary malignancy within 1 year after PSC diagnosis (in cases diagnosed later than 1 January 2000) or the start of follow-up (1 January 2000)	Interventions: Surveillance follow-up strategies: MRI, CA 19-9, Ultrasound, MRCP, ERCP Comparison: the other interventions
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies / Case control studies: 9 /9 stars. Author's conclusion: Follow-up strategies vary considerably across centres. Scheduled imaging was associated with improved survival. Multiple factors may contribute to this result including early tumour detection and increased endoscopic treatment of asymptomatic benign biliary strictures.		
Outcome Measures/results	Primary All-cause mortality Secondary -	Results: **Deaths mortality rate** <u>Scheduled MRI and/or US:</u> N (%): Follow-up with scheduled imaging 1897 (72.3%), Clinical follow-up 350 (100%) N deaths (%): Follow-up with scheduled imaging 158 (8.3%) , Clinical follow-up 82 (23.4%) Mortality rate (95% CI) per 1000 PY: Follow-up with scheduled imaging 12.5 (10.5–14.4), Clinical follow-up 23.1 (18.1–28.1) Hazard ratio (95% CI) 0.61 (0.46–0.80) adjusted for sex, age and start year of follow-up.	

		Follow-up including scheduled ERCP N (%): Follow-up with scheduled imaging 728 (27.7%), Clinical follow-up 350 (100%) N deaths (%): Follow-up with scheduled imaging 60 (8.2%), Clinical follow-up 82 (23.4%) Mortality rate (95% CI) per 1000 PY: Follow-up with scheduled imaging 8.4 (6.3–10.5), Clinical follow-up 23.1 (18.1–28.1) Hazard ratio (95% CI) 0.38 (0.27–0.54) adjusted for sex, age and start year of follow-up.

Trivedi, Palak J. Effects of Primary Sclerosing Cholangitis on Risks of Cancer and Death in People With Inflammatory Bowel Disease, Based on Sex, Race, and Age. Gastroenterology. 159. . 2020

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Cohort study.	Funding sources: Declared. Conflict of Interests: Declared. Randomization: - Blinding: - Dropout rates: -	Total no. patients: incident cases of IBD, with PSC (PSC-IBD) and without. 284,560 incident cases of IBD nationwide; of these, 2588 patients developed PSC. Recruiting Phase: From April 1, 2006, to April 1, 2016 Inclusion criteria: no description, IBD patients. Exclusion criteria: Patients having an IBD diagnosis recorded before April 2006 were excluded to reduce the possible impact of prevalent outpatient cases on our findings.	Interventions: Surveillance Comparison: No surveillance.
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 6/9 stars. Downgrade due 0 stars in the comparability domain. **Article nominated bei guideline expert working members** Author's conclusion: In a 10-year, nationwide study, we confirmed that patients with PSC-IBD have increased risks of CRC, hepatopancreatobiliary cancers, and death compared to patients with IBD alone. In the PSC-IBD group, diagnosis of IBD at age younger than 40 years was associated with greater risks of CRC and all-cause mortality compared with diagnosis of IBD at older ages. Patients who receive a diagnosis of PSC at an age younger than 40 years, men, and patients of African Caribbean heritage have an increased incidence of PSC-related events.		
Outcome Measures/results	Primary Risk of death, colorectal cancer, other Secondary -	Results: Postcancer survivorship analysis: HBP: Annual imaging (minimum of 2 interval scans) before cancer diagnosis was associated with >2-fold risk reduction in HPB cancer-related death (HR, 0.43; 95% CI, 0.23–0.80; P = 0.037) CRC:	

		Lower rates of CRC-related death were observed in the group undergoing annual colonoscopy vs the nonsurveyed group (18% vs 21%), although numbers were underpowered to detect statistical significance.

Villard, Christina. Prospective surveillance for cholangiocarcinoma in unselected individuals with primary sclerosing cholangitis. Journal of hepatology. 78. . 2023			
Evidence level	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a Study type: Prospective cohort study	Funding sources: This work was supported by the Swedish Cancer Society, Stockholm County Council, and the Cancer Research Funds of Radiumhemmet.a Conflict of Interests: Declared, none. Randomization: - Blinding: not blinded. Dropout rates: not mentioned	Total no. patients: 512 consecutive patients with PSC under treatment at 11 Swedish hospitals. Recruiting Phase: between 1st November 2011 and 1 st April 2016 Inclusion criteria: diagnosis of PSC, based on cholestatic liver biochemistry with typical cholangiographic features on MRCP and/or a liver biopsy, 20 age older than 18 years and an MRI/MRCP at baseline. Exclusion criteria: Expected listing for LT within 1 year after inclusion, previous LT and the presence of a hepatobiliary malignancy. Small-duct PSC and features of autoimmune hepatitis (AIH) were not considered reasons for exclusion if all other conditions were fulfilled.	Interventions: Yearly contrast-enhanced MRI/MRCP, clinical exami-nations, liver function tests and analysis of the tumour marker CA19-9. Comparison: each other
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 6/9 stars. Downgrade due to 0 stars in the comparability domain. **Article nominated bei guideline expert working members** Author's conclusion: In an unselected cohort of patients with PSC, yearly CA19-9 and MRI/MRCP surveillance followed by ERCP was ineffective in detecting cancer early enough to support long-term survival. Given the low occurrence of CCA, studies on indi- vidualised strategies for follow-up and improved diagnostic methods for PSC-related CCA are warranted		
Outcome Measures/results	Primary no description. outcome of interest were risk factors associated with epatobiliary malignancy and high-grade dysplasia	Results: Risk factors associated with hepatobiliary malignancy and high-grade dysplasia Multivariable regression analysis, time to diagnosis of hepatobiliary malignancy and HGD during surveillance were significantly associated with severe/progressive bile duct changes on MRI/MRCP (HR 10.50; 95% CI 2.49-44.31) and levels of CA19-9 (HR 1.00; 95% CI 1.00-1.01)	

	Secondary -	

Schlüsselfrage:

PICO 4.4 PSC Immunosuppressive treatment

Population: PSC patient
Intervention: Immunosuppressive treatment / azathioprine
Comparison: No immunosuppressive treatment
Outcome: Transplant-free survival OR progression of fibrosis, Normalization of cholestatic liver enzymes AND/OR Alkaline Phosphatase AND/OR Bilirubin AND/OR GGT

Inhalt: *2 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Liu, X. 2022	Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Three critical flaws (items 2, 7 and 11), Two non-critical flaws (items 10 and 12) Overall quality of evidence: Low.	Systematic review and Meta-Analysis
Muir, Andrew J 2019		Randomized controlled phase 2 trial

AMSTAR 2: Systematic Reviews: *1 Bewertung(en)*

Liu, X. et al. Efficacy and safety of immune-modulating therapy for primary sclerosing cholangitis: A systematic review and meta-analysis. Pharmacol Ther. 237. 108163. 2022

Overall confidence/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Overall confidence in the results of the review: Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Three critical flaws (items 2, 7 and 11), Two non-critical flaws (items 10 and 12) Overall quality of evidence: Low. Study type: Systematic review and Meta-Analysis Databases: PubMed and Embase Search period: Inception up to 20 July 2021	Population: Patients with PSC ≥18 years Intervention: Immune-modulating therapy Comparison: Placebo, head-to-head comparison, no treatment	Primary: change from baseline in ALP, AST and total serum bilirubin level after treatment Secondary: drug related AEs leading to discontinuation of treatment and incidence rates of liver transplantation or death. Results: Changes from baseline of ALP, AST and total bilirubin level after treatment (studies with placebo as comparison) In four studies reporting placebo effects no significant changes on ALP, AST and total bilirubin level were observed.	21 studies included: RCT: Hommes 2008, Larusso 1988, Knox 1994, Olsson 1995, Sterling 2004, Hoogstraten 2000 Observational studies: Epstein 2004, Angulo 2000, Bharucha 2000, Knox 1991, Lindor 1991, Lindor 1996, Talwalkar 2005, Talwalkar 2007, van Thiel 1995, Caron 2019, Christensen 2018, Hedin 2020, Lynch 2020, Tse 2018, Navaneethan 2012

Inclusion Criteria: We included articles reporting original data from open-labelled observational studies (both prospective and retrospective) and randomized controlled trials (RCTs) with participants with PSC, irrespective of method of diagnosis, presence of symptoms or whether PSC was associated with IBD, whether previously undergoing liver transplantation. Exclusion Criteria: We excluded studies in which participants were children (aged <18 years). . Reviews, case reports or case series and studies not investigating treatment of PSC with immune modulators were removed at this stage.		Change in alkaline phosphatase (ALP) after immunomodulatory therapy in PSC patients (all comparison groups) Standardized mean difference (SMD) -0.307 (95% CI -0.489 to -0.126), p = 0.001 Change in aspartate aminotransferase (AST) after immunomodulatory therapy in PSC patients (all comparison groups): Standardized mean difference (SMD) -0.164 (95% CI -0.374 to 0.046), p = 0.125 Change in total bilirubin after immunomodulatory therapy in PSC patients (all comparison groups): Standardized mean difference (SMD) 0.082 (95% CI -0.054 to 0.218), p = 0.237 Subgroup analyses: Treatment with immunosuppressant (MMF, MTX, tacrolimus) Treatment with immunosuppressants significantly reduced ALP (p = 0.000; SMD = −0.811; 95% CI [−1.108, −0.514]; I 2 = 51.5) and AST (p = 0.000; SMD = −0.711; 95% CI [−1.074, −0.348]; I 2= 55.5) level, but had no statistically significant effect on serum total bilirubin level (p = 0.315; SMD = −0.142; 95% CI [−0.419, 0.135]; I 2 = 49.3). Treatment with glucocorticoids Treatment with glucocorticoids only moderately but significantly reduced ALP level (p= 0.007; SMD = -0.441; 95% CI [−0.761, −0.121];I 2= 0.00) with no effects on either AST (p = 0.945; SMD = 0.016; 95% CI [−0.438, 0.470]; I 2 = 77.3) or total bilirubin level (p = 0.842; SMD = 0.029; 95% CI [−0.257, 0.315]; I 2 = 22.5).	

		Treatment with TNF alpha inhibitors (adalimumab, etanercept, infliximab), vedolizumab and other immunomodulators (penicillamine, pentoxofylline, colchicine) None of ALP, AST and total bilirubin was affected by the treatment of all other drugs Adverse events: The pooled incidence of severe AEs leading to treatment discontinuation was 16.1% (95% CI [13.2%, 19.5%]) using the fixed-effects model (p = 0.09, I 2 = 32.5. Subgroup analysis indicated that glucocorticoids had the highest safety with lowest incidence of severe AEs (6.1%, 95% CI [1.8%, 18.8%]) and immunosuppressants showed highest toxicity with highest incidence of severe AEs (24.9%, 95%CI [16.4%, 35.9%]). Eleven out of 21 studies reported mortality or liver transplantation rate during following up period in 398 PSC patients. The pooled incidence was 13.3% with 95% CI of 9.8% to 17.7%. Author's Conclusion: In conclusion, immunemodulating therapies could improve the prognostic marker of cholestasis (ALP level) in patients with PSC, especially in those of worse liver function. These findings suggest patients with high baseline level of ALP (>420 U/L) and AST (>80 U/L) respond better to immune-modulating therapy compared to those with low level of ALP and AST. Future RCTs would be needed to include different dosing regimens, a longer treatment duration and followup period,	

		and patients stratified by liver function to obtain solid conclusion	

Methodical Notes

Summary of Findings Result: Change in ALP: summary aggregate see results section.
MODERATE (⊕⊕⊕⊖) certainty of evidence.

Change in AST: summary aggregate see results section.
MODERATE (⊕⊕⊕⊖) certainty of evidence.

Change in total bilirubin: summary aggregate see results section.
MODERATE (⊕⊕⊕⊖) certainty of evidence.

Death / Liver transplantation: summary aggregate see results section.
MODERATE (⊕⊕⊕⊖) certainty of evidence.

Adverse events: summary aggregate see results section.
MODERATE (⊕⊕⊕⊖) certainty of evidence.

Cochrane Risk of Bias Tool 1 (RCT): *1 Bewertung(en)*

Muir, Andrew J. Simtuzumab for Primary Sclerosing Cholangitis: Phase 2 Study Results With Insights on the Natural History of the Disease. Hepatology (Baltimore, Md.). 69. . 2019

Population	Intervention / Comparison	Outcomes/Results	Methodical Notes
Evidence level: Study type: Randomized controlled phase 2 trial Number of Patients: 235 Recruiting Phase: March 4, 2013, and July 23, 2014 Inclusion Criteria: Patients were aged 18-70 years with chronic cholestatic liver disease (≥6 months) due to PSC as confirmed by liver biopsy and MRCP Exclusion Criteria: Patients with secondary sclerosing cholangitis, primary biliary	Intervention: 96 weeks of weekly subcutaneous injections with 75 mg simtuzumab or 125 mg simtuzumab Comparison: placebo for 96 weeks	Primary: The primary efficacy endpoint was the mean change from baseline in hepatic collagen content measured by morphometry on liver biopsy specimens at week 96 in all patients who were randomized and treated. Secondary: prevention of progression of fibrosis as assessed by change from baseline in Ishak fibrosis stage, Finally, the occurrence of PSC-related progression events including ascites, spontaneous bacterial peritonitis, variceal hemorrhage, hepatic encephalopathy, ascending cholangitis, cholangiocarcinoma,	Funding Sources: Supported by Gilead Sciences, Inc. COI: Stated, see full text article. Randomization: Randomization was managed by using an interactive web response system (Bracket, San Francisco, CA). Blinding: Double-blind study. Dropout Rate/ITT-Analysis: ITT analysis was performed Notes: Cochrane risk of bias tool (Rob)-1: 1 questions were considered to be

cholangitis, viral hepatitis, or alcoholic liver disease and any history of hepatic decompensation were excluded. Patients with a history of cholangiocarcinoma, ascending cholangitis within 60 days of screening, or the presence of a percutaneous drain or bile duct stent were also excluded		hepatocellular carcinoma, liver transplantation, and death was assessed. Results: **Hepatic collagen content** Patients receiving simtuzumab did not have statistically significant improvement in hepatic collagen content compared with placebo. At week 96, the mean change from baseline (SD) in hepatic collagen content was –0.5% (5.78) for patients receiving simtuzumab 75 mg, +0.5% (6.94) for patients receiving simtuzumab 125 mg, and 0.0 (4.76) for patients receiving placebo **Fibrosis stage** Simtuzumab treatment for 96 weeks did not result in statistically significant improvements in Ishak fibrosis stage. Improvement in fibrosis by ≥1 stage was seen in 22% of patients receiving placebo, 32% of patients receiving 75 mg simtuzumab (P = 0.12 versus placebo), and 31% of patients receiving 125 mg simtuzumab (P = 0.13 versus placebo). **PSC-RELATED CLINICAL EVENTS** Compared with placebo, neither dose of simtuzumab led to a significant reduction in frequency of PSC-related clinical events (Table 3). Over a median follow-up of 23.0 months (range, 3.7-27.8), at least one PSC progression event was experienced by 17 patients (22%) receiving 75 mg simtuzumab (P = 0.70 versus placebo), 15 (19%) receiving 125 mg simtuzumab (P = 0.97 versus placebo), and 15 (19%) receiving placebo (Fig. 3). Overall, 47 patients (20%) experienced at least one	unclear risk of bias Overall risk of bias: Low **Article nominated bei guideline expert working members**

		PSC-related clinical event. The most common events were cholangitis (13%; n = 31) and evidence of hepatic decompensation (9%; n = 21); 3 patients developed cholangiocarcinoma (1%). **Adverse events** The number and types of adverse events were similar between treatment groups. Four patients had serious adverse events that were considered treatment-related by the investigator and led to treatment discontinuation. One patient each had ventricular tachycardia, benign biliary neoplasm (both on 75 mg simtuzumab), colitis, and elevated liver transaminases (both on 125 mg simtuzumab). Adverse events leading to premature discontinuation of study drug occurred in 5% of patients receiving simtuzumab 75 mg, 8% of patients receiving simtuzumab 125 mg, and 10% of patients receiving placebo Author's Conclusion: Treatment with the LOXL2 inhibitor simtuzumab for 96 weeks did not provide clinical benefit in patients with PSC.	

Schlüsselfrage:

PICO 4.5 PSC with PSC-associated colitis Colonoscopy

Population: PSC patient with PSC-associated colitis
Intervention: Colonoscopy for the screening of colorectal cancer
Comparison: No screening
Outcome: Colorectal cancer-associated mortality

Inhalt: *3 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Boonstra, Kirsten 2013	n/a	Cohort study
Singh, Kelita 2019	n/a	Cohort study
Trivedi, Palak J 2020	n/a	Cohort study.

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: *3 Bewertung(en)*

Boonstra, Kirsten. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. Hepatology (Baltimore, Md.). 58. . 2013			
Evidence level	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a Study type: Cohort study	Funding sources: This research was supported by unrestricted grants from AbbVie Inc. (Hoofddorp, the Netherlands), Tramedico Inc. (Weesp the Netherlands), and Dr. Falk Pharma Benelux Inc. (Breda, Netherlands). R.K.W. is supported by a clinical fellowship grant (90.700.281) from the Netherlands Organization for Scientific Research (NWO). Conflict of Interests: Stated Randomization: / Blinding: / Dropout rates: /	Total no. patients: 695 Recruiting Phase: January 1, 2008 and Decemeber 31, 2011. Inclusion criteria: all PSC patients in the three Dutch liver transplant centers and all inflammatory bowel disease (IBD) patients in the adherence area of a large district hospital were identified. Exclusion criteria: No elevated liver enzymes at any time, insufficient data, no data, deceased before 2000, elevated liver enzymes caused by other diseases	Interventions: Colonoscopic surveillance was defined as a full colonoscopy at PSC diagnosis and every 1-2 years after diagnosis in PSC-IBD patients. Comparison: No surveillance

Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 8 /9 stars. **Article nominated bei guideline expert working members** Author's conclusion: This study exemplifies that, for relatively rare diseases, it is paramount to collect observational data from large, population-based cohorts, because incidence and prevalence rates of PSC are markedly lower and survival much longer than previously reported. The selection of a bias-free, population-based cohort showed a significantly longer survival, compared to the tertiary referral cohort. CRC can develop at an early age, warranting surveillance from time of PSC diagnosis.	
Outcome Measures/results	Primary CRC related mortality Secondary /	Results: Twenty of five hundred and ninety PSC patients (3%) developed CRC, of whom 10 died (8 CRC related and 2 CCA related). Surveillance colonoscopies had been performed before CRC diagnosis in 53% of PSC-IBD patients with CRC. When combining PSC-CRC patients from the population-based and transplantation centers cohorts, 50% (9 of 18) of the nonsurveilled patients and 16% (3 of 19) who received regular surveillance colonoscopies died of CRC (P = 0.038).

Singh, Kelita. High Adherence to Surveillance Guidelines in Inflammatory Bowel Disease Patients Results in Low Colorectal Cancer and Dysplasia Rates, While Rates of Dysplasia are Low Before the Suggested Onset of Surveillance. Journal of Crohn's & colitis. 13. . 2019

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Cohort study	Funding sources: Declared. Conflict of Interests: Declared. Randomization: - Blinding: - Dropout rates: -	Total no. patients: 680 patients (296 UC and 384 CD) Recruiting Phase: Between July 1 and December 31, 2016. Inclusion criteria: Patients with at least 8 years of disease duration [or with concomitant PSC] were deemed eligible for surveillance and con- stituted the surveillance cohort. Among patients with CD, only patients with colonic and ileocolonic [L2 or L3 by the Montreal Classification of CD 22] were included given their inherent increased risk for CRC. Exclusion criteria: Patients with proctitis only were excluded.	Interventions: Surveillance endoscopies. Comparison:

Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 7/9 stars. **Article nominated bei guideline expert working members** Author's conclusion: High adherence to surveillance guidelines and low CRC and dysplasia, but not CRA rates were found, suggesting that

	adhering to updated, stratified, surveillance recommendations may result in low advanced neoplasia rates. The incidence of dysplasia before the start of surveillance was low	
Outcome Measures/results	Primary colorectal dysplasia and colorectal cancer incidence. Secondary -	Results: **Prevalence of dysplasia in the surveillance cohort** CRC 2 CD L2–L3: 2[1%], CD L2: 0[0%], UC: 1[0.3%], PSC: 0[0%] HGD 3 CD L2–L3: 3[1%], CD L2: 0[0%], UC: 3[1%] 0, PSC: [0%] LGD 10 [3%] CD L2–L3: 10[3%], CD L2: 3[3%], UC: 18[6%], PSC: 3[11%] Any dysplasia CD L2–L3: 12 [3%], CD L2: 3[3%], UC: 19[7%], PSC: 4[14%] Any colorectal adenoma CD L2–L3: 98[26%], CD L2: 40[38%], UC: 89[30%], PSC: 11[39%] Dysplasia prior to 8 years CD L2–L3: 1 [0.3%], CD L2: 0 [0%], PSC: 1[0.3%] **Incidence of dysplasia in the surveillance cohort** Type of dysplasia CD [n/100,000 patient-years] CRC CD L2–L3: 25.1, UC: 19.5, PSC: 0 HGD CD L2–L3: 37.6, UC: 58.5, PSC: 0 LGD CD L2–L3: 125.5, UC: 351.1, PSC: 702.5 Any dysplasia CD L2–L3: 150.6, UC: 370.6, PSC: 936.7 Tubular adenoma CD L2–L3: 1230, UC: 1736.2, PSC: 2576.1 Dysplasia prior to 8 years CD L2–L3: 12.5, UC: 19.5, PSC: 0 CRC prior to 8 years CD L2–L3: 0, UC: 0, PSC: 0

Trivedi, Palak J. Effects of Primary Sclerosing Cholangitis on Risks of Cancer and Death in People With Inflammatory Bowel Disease, Based on Sex, Race, and Age. Gastroenterology. 159. . 2020

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Cohort study.	Funding sources: Declared. Conflict of Interests: Declared. Randomization: - Blinding: - Dropout rates: -	Total no. patients: incident cases of IBD, with PSC (PSC-IBD) and without. 284,560 incident cases of IBD nationwide; of these, 2588 patients developed PSC. Recruiting Phase: From April 1, 2006, to April 1, 2016 Inclusion criteria: no description, IBD patients. Exclusion criteria: Patients having an IBD diagnosis recorded before April 2006 were excluded to reduce the possible impact of prevalent outpatient cases on our findings.	Interventions: Surveillance Comparison: No surveillance.
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 6/9 stars. Downgrade due 0 stars in the comparability domain.		

	Article nominated bei guideline expert working members Author's conclusion: In a 10-year, nationwide study, we confirmed that patients with PSC-IBD have increased risks of CRC, hepatopancreatobiliary cancers, and death compared to patients with IBD alone. In the PSC-IBD group, diagnosis of IBD at age younger than 40 years was associated with greater risks of CRC and all-cause mortality compared with diagnosis of IBD at older ages. Patients who receive a diagnosis of PSC at an age younger than 40 years, men, and patients of African Caribbean heritage have an increased incidence of PSC-related events.	
Outcome Measures/results	Primary Risk of death, colorectal cancer, other Secondary -	Results: Postcancer survivorship analysis: HBP: Annual imaging (minimum of 2 interval scans) before cancer diagnosis was associated with >2-fold risk reduction in HPB cancer-related death (HR, 0.43; 95% CI, 0.23–0.80; P = 0.037) CRC: Lower rates of CRC-related death were observed in the group undergoing annual colonoscopy vs the nonsurveyed group (18% vs 21%), although numbers were underpowered to detect statistical significance.

Schlüsselfrage:

PICO 5.1 Schwangerschaft

Population: Pregnant woman OR Pregnant AIH patient
Intervention: Azathioprine
Comparison: No Azathoprine
Outcome: Rate of prematurity OR gestational diabetes OR birth weight OR miscarriage OR teratogenicity

Inhalt: *6 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Alami, Z. 2018	n/a	Prospective comparative cohort study
El Jamaly, H. 2021	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Three critical flaws (items 2, 7 and 13), Two non-critical flaws (items 10 and 12) Overall quality of evidence: Low.	Systematic review and Meta-Analysis
Goldstein, L. H. 2007	n/a	Prospective controlled cohort study.
Matarazzo, L. 2022	n/a	Retrospective cohort study
Sharma, R. 2021	n/a	Epidemiology Strengthened by histoPathology Reports in Sweden (ESPRESSO) cohort
Si, T. 2022	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews Two critical flaws (items 7, 13) and 4 non-critical flaws (items 5, 10, 12, 14) Overall quality: Low	Systematic review and meta-analysis: 26 studies (12 observational studies in the meta-analysis)

AMSTAR 2: Systematic Reviews: *2 Bewertung(en)*

El Jamaly, H. et al. Systematic review with meta-analysis: autoimmune hepatitis in pregnancy. Scand J Gastroenterol. 56. 1194-1204. 2021			
Overall confidence/Study Types	**P - I - C**	**Outcomes/Results**	**Literature References**
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Three critical flaws (items 2, 7 and 13), Two non-critical flaws (items 10 and 12)	Population: Female of any age group with at least one pregnancy with xefinite or probable Autoimmune Hepatitis as defined by the revised international AIH group	Primary: The primary outcome was comparing AIH maternal all-cause mortality and neonatal mortality to the non-AIH pregnancies and the occurrence of common adverse neonatal outcomes.	3 case-control studies: Gronbaek 2018, Stokkeland 2016, Werner 2009 6 cohort studies:

Overall quality of evidence: Low. Study type: Systematic review and Meta-Analysis Databases: MEDLINE (Ovid), PubMed, Google Scholar and EMBASE Search period: Inception to June 2021 Inclusion Criteria: Definite or probable Autoimmune Hepatitis as defined bythe revised international AIH group OR ICD-9/10 code K75.4 [Autoimmune hepatitis]; (2) Female of any age group with at least one pregnancy. Eligible study designs consisted of trials, observational studies and case series with full published articles in the English language. Grey literature was also accepted for analysis. Exclusion Criteria: Studies with pediatric population, case reports, studies with AIH/PBC overlap syndrome, grey literature that did not reveal data on outcomes of pregnancy or treatments utilized during pregnancy and animal based studies.	OR ICD-9/10 code K75.4 [Autoimmune hepatitis] Intervention: / Comparison: /	Secondary: Prevalence of hepatic decompensation and AIH flares throughout pregnancy and a secondary analysis into neonatal outcomes based on the presence of cirrhosis or immunosuppression Results: Fourteen studies with 1452 AIH patients and with a total of 1556 gestations were included. **Maternal outcomes** Baseline diabetes mellitus Females with AIH were almost six-times more likely to have diabetes mellitus (OR: 5.73, 95% CI: 2.73–12.02; p < .001, n ¼ 2, Cases ¼ 9, Controls ¼ 3378) compared to the control group Gestational DM AIH pregnancies were almost three times as likely as controls to experience Gestational Diabetes Mellitus (GDM) (OR: 2.84, 95% CI: 1.78–4.54, p .001, n = 2, cases = 168, controls = 1,295,990) Pre-eclampsia The likelihood of pre-eclampsia (OR: 1.03, 95% CI: 0.5–2.1; p = .94, n = 2, Cases = 8, Controls = 15774) was not statistically different to controls Gestational hypertension Similarly, the odds for gestational hypertension [GHTN] were (OR: 1.02, 95% CI: 0.26–3.96, p = .97, n = 2, Cases = 24, Controls = 723,877) Miscarriage Pregnant females with AIH were slightly more likely to have a miscarriage (OR: 1.24, 95% CI: 0.78–1.98; p = .36, n = 1, Cases = 28, Controls = 213) compared to the control group, however, this was not statistically significant.	Wang 2020, Danielsson 2016, Llovett 2019, Westbrook 2012, Terrabuiou 2009, Schramm 2006 Case-series: Samuel 2004, Izumi 2002, Aggarwal 2011, Efe 2012, Colle 1999

		Birth via caesarian section AIH females were slightly more likely to give birth via caesarean section (LSCS) (OR: 1.12, 95% CI: 0.86–1.45; p = .40, n = 4, Cases = 358, Controls = 6172537) compared to controls and this was not statistically significant. **Fetal outcomes** Premature birth Females with AIH were more than twice more likely to have a premature birth (OR: 2.20, 95% CI:1.66–2.91; p < .001, n = 3, Cases = 115, Controls = 875482) small for gestational age (SGA) births OR: 2.48, 95% CI: 1.37–4.51; p = .003, n = 2, Cases = 12, Controls = 14916 Low-birth weight baby OR: 3.04, 95% CI: 1.85–5.01; p < .001, n = 1, Cases = 17, Controls = 18844) neonatal death OR: 0.85, 95% CI: 0.37–1.96; p = .70, n = 2, Cases = 5, Controls = 128,504), although this was not significant. Full-term birth AIH pregnancies were significantly less likely to have a full-term birth (OR: 0.32, 95% CI: 0.21–0.49; p < .001, n = 2, Cases = 201, Controls = 548,186) Still-birth Moreover, AIH pregnancies were over three-times more likely to have a stillbirth (OR: 2.89, 95% CI: 0.82–10.2; p = .10, n = 2, Cases = 2, Controls =	

		1975), but this did not reach statistical significance Congenital defect There were no differences between AIH and controls pregnancies in terms of congenital defect (OR: 1.07, 95% CI: 0.58–2.00; p = .83, n = 2, Cases = 11, Controls = 20294) **Effect of immunsuppression** Fetal outcomes associated with the use of immunosuppressive therapies were reported for stillbirths (OR: 0.61, 95% CI: 0.04–9.87; p = .73, n = 1, Cases = 1, Controls = 1) with cases from a single study, pre-term births (OR: 1.86, 95% CI: 0.92–3.77; p ¼ .08, n = 2, Cases = 32, Controls = 13), congenital births (OR: 0.88, 95% CI: 0.26–3.00; p = .84, n = 2, Cases = 6, Controls = 5), with no evidence of heterogeneity I2 = 0.00, p = .48, SGA births (OR: 0.80, 95% CI: 0.16–3.92; p = .78, n = 2, Cases = 8, Controls = 6. Cases refers to patients that received any immunosuppression during pregnancy whilst controls are AIH patients that did not receive any immunosuppression. **Effect of cirrhosis** AIH pregnancies with cirrhosis had lower odds (OR: 0.77, 95% CI: 0.32–1.84; p = .56; n = 3, Cases = 17, Controls = 29) for premature birth. Cases refers to AIH patients with any degree of cirrhosis. The other variables assessed were miscarriage, termination, LSCS, pregnancy flare and post-partum flare and were all from a single study. The odds for pregnancy flare and post-partum flare in that study in AIH pregnancies with cirrhosis was significantly lower (OR: 0.17, 95% CI: 0.04–0.78, p = .02, n = 1, cases = 2, control = 13) and (OR: 0.31, 95% CI: 0.12–0.80, p = .02, n = 1, cases = 8, controls = 24) than non-	

		cirrhotic AIH pregnancies. Author's Conclusion: This meta-analysis provides the first pooled evidence that autoimmune hepatitis is associated with a substantial increase in maternal Pre-pregnancy and gestational diabetes mellitus, and that AIH females are more likely to have premature births, small for gestational age (SGA) births, and low birth weight (LBW) babies and a substantial decrease in full term birth compared to normal controls. This data is important for clinicians managing these patients before, during and after pregnancy.	

Methodical Notes

Summary of Findings Result: Premature birth: OR 2.20 (1.66-2.91), p<0.001, three studies
LOW ⊕⊕⊖⊖ certainty of evidence.

Preterm birth: OR 1.86 (0.92-3.77)1, p=0.08, two studies.
VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ certainty of evidence.

Gestational DM: OR 2.84 (1.78-4.54), p<=0.001.
Pregnancies in AIH n=168, Total AIH pregnancies n=1106; Controls n= 1,295,990
LOW ⊕⊕⊖⊖ certainty of evidence.

Birth weight – LBW: OR 3.04 (1.85-5.01), p<0.001.
Pregnancies in AIH n=17 Total AIH pregnancies n=171; Controls n= 18,844
LOW ⊕⊕⊖⊖ certainty of evidence.

Miscarriage: OR: 1.24 (0.78–1.98), p=0.36
One study, cases = 28, controls = 213
LOW ⊕⊕⊖⊖ certainty of evidence.

Stillbirth: OR: 2.89 (0.82–10.2)1, p=0.10
cases = 2, controls = 1975
VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ certainty of evidence.

Congenital defects: OR: 1.07 (0.58–2.00), p=0.83 Cases = 11, controls = 20,294 LOW ⊕⊕⊖⊖ certainty of evidence. Congenital births: OR: 0.88 (0.26–3.00)1, p=0.84 cases = 6, controls = 5 LOW ⊕⊕⊖⊖ certainty of evidence.

Si, T. et al. Systematic review with meta-analysis: outcomes of pregnancy in patients with autoimmune hepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 55. 1368-1378. 2022

Overall confidence/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews Two critical flaws (items 7, 13) and 4 non-critical flaws (items 5, 10, 12, 14) Overall quality: Low Study type: Systematic review and meta-analysis: 26 studies (12 observational studies in the meta-analysis) Databases: PubMed, Embase, Cochrane Library and Science Citation Index Expanded Search period: Inception - 28 August 2021 Inclusion Criteria: (1) patients: pregnant women with AIH, including both natural and assisted pregnancy; (2) type of studies: Clinical trials (randomised or non-randomised trials), comparative observational studies (eg cohort or case–control studies), single-arm cohort studies, case series and case reports. Both prospective and retrospective were eligible; (3) outcomes: reported primary outcomes contain at least one of the following items: laboratory test	Population: pregnant women including both natural and assisted pregnanc Intervention: AIH exposure Comparison: Non-AIH exposure	Primary: laboratory test of liver function, flare/loss of biochemical remission of AIH, pregnancy outcome such as the need for caesarean section, pre-term delivery, congenital malformation, stillbirth, mortality of mothers and infants as well as post-operative complications. Secondary: - Results: **Pre-term birth:** In population-based comparison, pre-term birth (RR = 2.45, 95% CI = [1.66, 3.62]) also occurred more often in AIH patients compared with the general population. **Gestational diabetes** AIH vs non AIH: AIH patients had a higher risk of experiencing gestational diabetes mellitus (RR = 2.79, 95% CI = [1.54, 5.07], p = 0.0008), no difference was found in the incidence of maternal death (RR = 10.34, 95% CI = [0.65, 165.33], p = 0.1), pre-eclampsia (RR = 1.02, 95% CI = [0.51, 2.05], p = 0.95) and gestational hypertension (RR = 1.03, 95% CI = [0.26, 4.08], p = 0.97) Author's Conclusion: Successful pregnancy is a	12 studies included in the meta-analysis: Roseli 2012, Westbrook 2012, Izumi 2003, Braga 2016, Deboara 2009, Llovet 2019, Schramm 2006, Lisbet 2018, Stokkeland 2016, Wang 2021,

of liver function, flare/loss of biochemical remission of AIH, pregnancy outcome such as the need for caesarean section, pre-term delivery, congenital malformation, stillbirth, mortality of mothers and infants as well as post-operative complications and (4) the language of the published literature was limited to English only Exclusion Criteria: (1) patients with no clear diagnosis of AIH; (2) patients with AIH and primary biliary cholangitis (PBC) overlapping syndrome; (3) for single-centre series with repeated publication or overlapping cases, we kept the research manuscript which had more comprehensive data and (4) letters, editorials, expert opinions and reviews were excluded to ensure only original data were used.		reasonable expectation in AIH. However, hepatic biochemistry should be monitored closely in both the puerperium and the post-partum period. Though some patients may present higher risk, with carefully selected therapeutic manipulation and multi-disciplinary care, the majority of mothers and infants should achieve uneventful outcomes.	

Methodical Notes

Summary of Findings Result: Preterm delivery (women without AIH): RR = 3.16, 95% CI = [2.36, 4.25], p< 0.00001
3 studies: Pregnancies in AIH n=120/1176 Controls n = 875,482/19,142,639
LOW ⊕⊕⊖⊖ certainty of evidence.

Preterm delivery (AIH patients who received corticosteroids with azathioprine): RR = 0.63, 95% CI = [0.24, 1.65], p = 0.35
three studies: Cases n=6/58, Controls n= 8/52
VERY LOW ⊕⊕⊖⊖ certainty of evidence.

Foetal loss (AIH patients who received corticosteroids with azathioprine, subgroup analysis): RR = 0.98, 95% CI = [0.53, 1.78], p = 0.94
4 studies: Cases n=21/84 Control n= 16/62
LOW ⊕⊕⊖⊖ certainty of evidence.

Stillbirth (Pregnant women without AIH): RR = 3.37, 95% CI = [0.95, 11.93], p = 0.06.
2 studies: cases = 2/241, controls = 1975/577.303
VERY LOW ⊕⊕⊖⊖ certainty of evidence.

Congenital malformations (Pregnant women without AIH): RR = 1.07, 95% CI = [0.59, 1.94], p = 0.81
2 studies: cases = 11/241, controls = 20,294/577,303

LOW ⊕⊕⊖⊖ certainty of evidence.

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: *4 Bewertung(en)*

Alami, Z. et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to azathioprine: A French comparative observational study. Therapie. 73. 199-207. 2018			
Evidence level	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a Study type: Prospective comparative cohort study	Funding sources: n.s. Conflict of Interests: Nothing to declare. Randomization: n.a. Blinding: n.s. Dropout rates:	Total no. patients: 193 pregnancies meeting inclusion criteria (G1: n= 124, G2 n= 44, G3 n= 144, patients can be assigned to more than one group); Control group (C) n=124. Recruiting Phase: 1 January 1989 and 15 May 2012 Inclusion criteria: - using the French pregnancy database TERAPPEL - the first request for risk assessment had been received within 22 weeks of LMP (i.e. before the level II ultrasound scan) and if - follow-up data on pregnancy outcome were available. - The outcome of fetuses exposed to AZA during the first trimester was prospectively assessed. Exclusion criteria: -	Interventions: G1: pregnant women who had been exposed to AZA at least during the organogenesis period (from 4 to 12 weeks after LMP). G2: was derived from G1 and included pregnant women who stopped AZA during or at the end of the first trimester. G3: included pregnant women who received AZA at least during the third trimester and up to delivery. Comparison: Control group: pregnant women randomly selected from the same database who had been exposed during the organogenesis period (from 4 to 12 weeks after the LMP) to another drug or immunosuppressant used for treatment of underlying diseases.
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 6 /9 stars. Downgrade due to 0 stars in comparability domain. Author's conclusion: The FDA has given thiopurines a class ‘‘D’’ rating, but critical reviews of the safety of AZA during pregnancy suggest that AZA is not a human teratogen. Despite its limitations, our study does not support the idea that the use of AZA during pregnancy is associated with a major risk of congenital malformations. Furthermore, we find that exposure to AZA during the third trimester is not associated with a significant increase in LBW or premature birth. Larger studies are needed to confirm these findings.		

Outcome Measures/results	Primary Rate of all and major birth defects in fetuses exposed in utero to AZA during the first trimester of pregnancy and in those exposed to another immunosuppressant used for a similar indication. Secondary Compare the birth weight and gestational age at delivery of infants exposed in utero to AZA during the first trimester only and those exposed at least during the third trimester.	Results: G1 vs C group (%): ***Pregnancy outcomes:*** Miscarriage, < 22GW: G1 n=5/101 (4.9) C: n=4/111 (3.6), p= 0.739 Voluntary abortion: G1 n=16/124 (12.9), C: n=9/124 (7.2), p= 0.140 Medical abortion: G1: n=7/124 (5.6), C: n=4/124 (3.2), p= 0.355 due to Maternal cause: G1: 2/7, C: 2/4 due to Fetal cause: G1: 5/7, C: 2/4 In utero fetal death, > 22GW: G1: 4/127 (3.2), C: 1/126 (0.8), p= 0.370 Fetal death during delivery: G1: 1/127 (0.8), C: 0/126 (0) Live birth: G1 92/126 (73), C: 108/126 (87.8), p= 0.002 *Mode of delivery* G1: n = 91, C: n = 106 Not known: G1: 17/91 (18.7), C: 32/106 (30.2) Vaginal: G1: 44/91 (48.4), C: 47/106 (44.3) Instrumental: G1: 4/91 (4.4), C: 3/106 (2.8) Cesarean section: G1: 26/91 (28.6), C: 24/106 (22.6) **The rate of all birth defects** [(7.3% in the AZA group vs. 5.4% in the control group); (OR = 1.36; 95% CI: 0.44—4.20); P = 0.589] and the rate of major birth defects [(5.2% in the AZA group vs. 1.8% in the control group (OR = 2.96; 95% CI: 0.56—15.64; P = 0.255)] did not significantly differ between the AZA and control group. <u>AZA in early (G2) vs late (G3) pregnancy:</u> Rate of preterm births (<37 weeks): G2: 27.3% (9/33), G3: 22.5% (23/102) ; P = 0.579. Low birth weight: G2: 12% (5/42), G3: 17.6% (19/108), p= 0.394.

Goldstein, L. H. et al. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 79. 696-701. 2007

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Prospective controlled cohort study.	Funding sources: Conflict of Interests: Randomization: Blinding:	Total no. patients: 419 pregnancies (n= 189 pregnancies exposed to AZP, n=230 were controls). Recruiting Phase: 2001-2004	Interventions: Azathioprine (50– 100 mg/day) for a variety of indications (IBD, RA, Myasthenia gravis, Lupus erythematosus, autoimmune hepatitis and post organ transplants); n=85. Some women were taking AZP together with another potential teratogen (mostly corticosteroids, n=73) or were taking other non-teratogenic treatments (n=30.

	Dropout rates:	Inclusion criteria: - All women were taking the drug at the time of contacting the TISs (teratogen information services) in Israel, Canada and Europe. - pregnant women Exclusion criteria: -	Comparison: The control group consisted of pregnant women taking a drug with no teratogenic effect.
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 6 /9 stars. Downgrade due to 0 stars in comparability domain. Author's conclusion:		
Outcome Measures/results	Primary AZP increases the risk for major malformations. Secondary The secondary objective was to compare the rate of spontaneous and therapeutic abortions, mean gestational age, and weight at birth to a control group.	Results: Ninety-eight percent of the women in the study group took AZP during the first trimester of pregnancy and 68% took AZP throughout the pregnancy. The rate of smoking in the study group was higher than in the control cohort (16.3% vs. 8.7% respectively, p 5 .034; OR 1.9; 95% CI: 1.07, 3.2), but the alcohol consumption habits were similar in both cohorts (2.6% and 2.8% respectively, p 5 1.00; OR 0.94; 95% CI: .17, 5.0). Pregnancy outcomes: Livebirth: AZA: 160/177 (90.4%), Control: 200/230 (87%), p= 0.282, OR 1.41 (0.75; 2.65). Stillbirth: AZA: 3/177 (1.7%), Control: 1/230 (0.4%), p= 0.20, OR 3.95 (0.40; 38.3). Cesarean section: AZA: 44/160 (27.5%), Control: 33/189 (16.4%), p= 0.009, OR 1.7 (1.13; 2.5). Prematurity <37 weeks: AZA: 33/154 (21.4%), Control: 10/191 (5.2%), p <0.001, OR 4.09 (2.0; 8.06). Gestation (weeks): AZA 37.8 ± 3.40 (26–43), Control: 39.1 ± 3.87 (22–42), p= 0.001 (0.00), MD: [1.3] (0.5; 2.0). Average weight (g) of newborn: AZA 2,995 ± 816 (630–4,320), Control: 3,252 ± 520 (1,082–4,659), p= 0.001 (0.031), MD: [257] (106.3; 408.1). Major malformations: AZA: 6/172 (3.5%), Control: 6/200 (3.0%), p= 0.775, OR 1.7 (0.37; 3.69).	

Matarazzo, L. et al. Pregnancy outcome in women with childhood onset autoimmune hepatitis and autoimmune sclerosing cholangitis on long-term immunosuppressive treatment. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 268. 7-11. 2022			
Evidence level	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a Study	Funding sources: Nothing to declare. Conflict of Interests: Nothing to declare.	Total no. patients: 15 pregnancies, in 12 women (n=3 Type 1 AIH, n=5 Type 2 AIH, n=4 ASC)	Interventions: All patients had been treated with prednisone and azathioprine as first line therapy. Ursodeoxycholic acid (UDCA) was coadministered in patients with ASC. Seven patients also received other

type: Retrospective cohort study	Randomization: n.a. Blinding: n.a. Dropout rates: -	Recruiting Phase: 1989 - 2021 Inclusion criteria: Women with AIH or ASC diagnosed during childhood, - treated long term and follow-up to adulthood Exclusion criteria: -	immunosuppressive drugs such as budesonide, cyclosporine, mycophenolate mofetil (MMF), tacrolimus, rituximab and intravenous immune globulins during the course of the disease. Comparison: -
Notes:	No control group included in the study. Therefore, quality analysis is not possible to perform for comparability domain and non-exposed cohort. the oter domains are all of satisfying quality. Author's conclusion: In conclusion, we described our experience with pregnancy in women diagnosed during childhood with AIH and ASC and followed-up until adulthood. Most of our patients received longterm immunosuppressive treatment and were under close surveillance. Moreover, all except one were in clinical and biochemical remission prior to the pregnancies with reassuring elastometric values. Main limitations of our study include its restrospective nature, the small number of patients and the absence of a control group. Despite these limitations, our data suggest that pregnancy with good maternal and neonatal outcomes in women diagnosed during childhood with autoimmune liver diseases and treated long-term is possible. Azathioprine treatment allows, in most cases, to maintain remission with a good safety profile. Careful monitoring of these patients and their children remains, however, mandatory.		
Outcome Measures/results	Primary Maternal and fetal outcomes during pregnancy and post-partum period were recorded and included miscarriages, gestational duration, drugs administered, type of delivery and perinatal outcomes. Secondary -	Results: At the beginning of the pregnancies all patients were in clinical and biochemical remission with the exception of one patient. No relapse occurred during pregnancy in any patient. Three patients received no treatment during pregnancy. The 15 pregnancies resulted in 13 livebirths (86.6%). Two miscarriages (2/15, 13.3%) were recorded during the first trimester of pregnancy in two patients, one of them while receiving AZA 100 mg/day. All except three patients, who delivered by caesarean section for maternal indications, had vaginal delivery. Nine (9/13, 69.2%) full-term healthy neonates were born without complications from five women continuing AZA during pregnancy and from three women off treatment, respectively. Four babies (4/13, 30.7%) from four women were born preterm; three were late preterm (respectively at 36 + 1, 36 + 4, and 36 + 5 weeks).	

		The median birth weight in first pregnancies was 3335 gr (900 – 3560) and 3320 gr (2985–3800) in second ones. No congenital malformations were reported.

Sharma, R. et al. Pregnancy Outcomes in Women With Autoimmune Hepatitis - A Nationwide Population-based Cohort Study With Histopathology. Clin Gastroenterol Hepatol. . . 2021			
Evidence level	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a Study type: Epidemiology Strengthened by histoPathology Reports in Sweden (ESPRESSO) cohort	Funding sources: Declared Conflict of Interests: Declared Randomization: - Blinding: - Dropout rates: -	Total no. patients: 311 births in 202 women with AIH (1532 births in 1516 matched women) Recruiting Phase: January 1, 1969 and December 31, 2016 Inclusion criteria: - diagnosis of AIH was defined by the presence of both an ICD code for AIH and liver histopathology report data - women aged 15-44 years at delivery - reference women same inclusion and exclusion criteria - reference women matched 1:5 according to year of delivery, maternal age, county and, parity. Exclusion criteria: - individuals who had ICD codes for other chronic liver diseases preceding delivery	Interventions: Final cohort: 309 births in 202 women with AIH Medication: AZA (70%), Pred (78.9%), Oral vudesonide (26.1%), Second line, including MMF, 6-Mercaptupurine, Tacrolius, Cyclospoine (13.3%) Comparison: Comparator: 1532 births in 1516 reference women. Medication: AZA (0.1%), Pred (4.1%), Oral vudesonide (0.1%), Second line, including MMF, 6-Mercaptupurine, Tacrolius, Cyclospoine (0%)
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 9 /9 stars. Author's conclusion: In conclusion, women with AIH have an increased risk of adverse pregnancy-related outcomes, and future studies are needed to determine mechanisms and whether specific interventions may help improve pregnancy-related outcomes.		
Outcome Measures/results	Primary Preterm birth, defined as delivery <37 gestational weeks.	Results: **Woman with AIH and Reference women:** Live births: AIH: 306, Control 1524.	

	Secondary - stillbirth (MBR as death after 28 gestational weeks until July 2008 and thereafter after 22 gestational weeks) - neonatal death (28 days of delivery), - small for gestational age (SGA) (birth weight <2 standard deviations [SDs] below the sex-specific mean weight for gestational age or <10th percentile), - low birth weight <2500 g, - Apgar score <7 at 5 minutes, - congenital malformations at birth and up until the first year of life Secondary maternal outcomes included - induction of labor, - cesarean section, - instrumental delivery, - gestational diabetes (no pre-existing diabetes), and - pre-eclampsia.	Preterm birth: AIH: 51 (16.7), Control: 70 (4.6), ORa 4.25 (2.85–6.32), ORb 5.10 (3.29–7.92). Low birth weight (<2500g): AIH: 27 (8.9), Control: 42 (2.8), ORa 3.84 (2.25–6.55), ORb 5.31 (2.82–9.99). Congenital malformations: AIH: 21 (6.9), Control: 85 (5.6), ORa 1.26 (0.77–2.06), ORb 1.14 (0.68–1.91). Neonatal death: AIH: 3 (1.0), Control: 4 (0.3), ORa 3.75 (0.84–16.76), ORb 7.42 (0.65–84.25). All births: AIH= 309, Control: 1532 Stillbirth: AIH: 3 (1.0), Control: 8 (0.5), ORa 1.88 (0.50–7.07), ORb 0.59 (0.02–18.88). Cesarean section: AIH: 65 (21.0). Control: 248 (16.2), ORa 1.37 (1.01–1.87), ORb 1.44 (1.04–2.00). Gestational diabetes: AIH: 7 (2.3), Control: 19 (1.2), ORa 1.67 (0.68–4.11), ORb 3.12 (0.75–12.95). Pre-eclampsia: AIH: 22 (7.1), Control: 42 (2.7), ORa 2.69 (1.59–4.55), ORb 3.65 (2.01–6.64). a Conditioned on matching set (maternal age, calendar year of delivery, parity, and county). b Conditioned on matching set and further adjusted for level of education, early pregnancy body mass index, Nordic country of birth, smoking in early pregnancy, diabetes, and other autoimmune disease. **Women with AIH and Cirrhosis at AIH Diagnosis (n=35) vs Reference women (n=179):** Any preterm birth: AIH+C:6 (17.1). Control: 11 (6.1), ORa 3.31 (1.08–10.19). Low birth weight (<2500g): AIH: 5 (14.7), Control: 7 (3.9), ORa 3.84 (1.16–12.70). Congenital malformations: AIH+C: 2 (5.7), Control: 14 (7.8), ORa 0.71 (0.15–3.48). Neonatal death. AIH+C: 0, Control: 0, ORa-. Total AIH+C n= 36, Control n= 180: Stillbirth: AIH+C: 1 (2.8), Control: 1 (0.6), ORa 5.00 (0.31–79.94). Cesarean section. AIH+C: 10 (27.8), Control: 28 (15.6), ORa 1.98 (0.89–4.37). Gestational diabetes: AIH+C: 1 (2.8), Control: 5 (2.8), ORa 1.00 (0.11–9.23).

		Pre-eclampsia AIH+C: 2 (5.6), Control: 5 (2.8), ORa 2.11 (0.38–11.84). **Women with AIH without Cirrhosis at AIH Diagnosis (n=271) vs Reference women (n=1345):**Any Preterm birth: AIH-C 45 (16.6), Control: 59 (4.4), ORa 4.40 (2.88–6.74). Low birth weight (<2500g): 22 (8.1), control: 35 (2.6), ORa 3.84 (2.11–6.98). Congenital malformations. AIH-C: 19 (7.0), Control: 71 (5.3), ORa 1.35 (0.80–2.27). Neonatal death AIH-C: 3 (1.1), Control: 4 (0.3), ORa 3.75 (0.84–16.76). Total AIH-C n= 271, Control n= 1352: Stillbirth. AIH-C: 2 (0.7), Control: 7 (0.5), ORa 1.43 (0.30–6.88). Cesarean section. AIH-C: 55 (20.1), Control: 220 (16.3), ORa 1.29 (0.93–1.80). Gestational diabetes: AIH-C: 6 (2.2), Control: 14 (1.0), ORa 1.88 (0.70–5.08). Pre-eclampsia. AIH-C: 20 (7.3), Control: 37 (2.7), ORa 2.76 (1.59–4.79).

Schlüsselfrage:

PICO 5.2 Schwangerschaft

Population: Pregnant woman with liver cirrhosis OR Pregnant woman without liver cirrhosis
Intervention: Sectio
Comparison: No sectio
Outcome: Rate of maternal complications OR Rate of newborn complications

Inhalt: *2 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Gao, X. 2021	n/a	Case-control study
van der Slink, L. L. 2022	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Three critical flaws (items 7, 13 and 15), One non-critical flaws (items 10) Overall quality of evidence: Critically Low. Item 7 (excluded studies) was not taken into account, because it was not common before. Relevance remark: Cause of liver cirrhosis is not specified in the study (e.g. viral hepatitis, autoimmune hepatitis, alcoholic liver disease and nonalcohol-related fatty liver disease).	SR and META (7 studies included in META)

AMSTAR 2: Systematic Reviews: *1 Bewertung(en)*

van der Slink, L. L. et al. Pregnancy in women with liver cirrhosis is associated with increased risk for complications: A systematic review and meta-analysis of the literature. Bjog. . . 2022

Overall confidence/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Three critical flaws (items 7, 13 and 15), One non-critical flaws (items 10) Overall quality of evidence: Critically Low. Item 7 (excluded studies) was not taken into account, because it was not common before. Relevance remark: Cause of liver cirrhosis is not specified in the study (e.g. viral hepatitis,	Population: Patients who had liver cirrhosis and were pregnant. Intervention: Liver Cirrhosis Comparison: No Liver Cirrhosis	Primary: - maternal complications (maternal mortality, hepatic decompensation, gastrointestinal bleeding or variceal bleeding); - obstetric complications (caesarean delivery,, preterm delivery, postpartum haemorrhage, miscarriage, placental abruption and hypertensive disorders of pregnancy, pre-eclampsia, and the syndrome of haemolysis; - fetal outcome or complications neonatal mortality, admission to neonatal intensive care unit, intrauterine fetal demise, congenital malformations and small-for-gestational age (SGA).	- Palatnik A (2017) Obstet Gynecol. (not in META). - Salman AA (2020) Adv Digest Med. - Flemming JA (2020) Gastroenterology. - Hagstrom H (2018) Hepatol Commun. - Jena P (2017) J Obstet Gynaecol India. - Danielsson Borssen

autoimmune hepatitis, alcoholic liver disease and nonalcohol-related fatty liver disease). Study type: SR and META (7 studies included in META) Databases: PubMed/MEDLINE and EMBASE (Ovid) Search period: Inception to 25 January 2021. Inclusion Criteria: - no language restrictions - cohort studies and case control studies - patients who had liver cirrhosis and were pregnant - studies had to include a minimum series of five patients with liver cirrhosis. - Results had to contain at least one item of one of the designated outcome domains. - We included studies in the meta-analysis if they contained a control group. Exclusion Criteria: - non-human studies, - studies outside pregnancy and - case reports, case series, opinions or reviews.		Secondary: - Results: 11 studies (with 2901 pregnancies with liver cirrhosis). The total number of pregnancies with liver cirrhosis included in the meta-analysis (7 studies included in META) was 2685, as well as 4 283 173 pregnancies without liver cirrhosis (control group). <u>Maternal complications:</u> Maternal death rate: 8 studies: 0%-7.8%; Cirr. n=25/2794 (0.89%), control n=179/2,024,845 (0.010%). OR 80.2 (27.3-235.1, p<0.0001). Death rate in older studies was higher than death rate in recent studies (most common cause of maternal death was variceal haemorrhage (n = 13), the majority of which occurred during vaginal delivery (n = 9)). <u>Obstetic and fetal outcomes (Cirr. vs. woCirr.)*:</u> - Preterm delivery (OR 6.7, 95% CI 5.1–9.1), I2=23%, p<0.00001; - Caesarean section (OR 2.6, 95% CI 1.7–3.9), I2=68%, p<0.0001; - Pre-eclampsia (OR 3.8, 95% CI 2.2–6.5), I2=26%, p<0.00001; - SGA neonates (OR 2.6, 95% CI 1.6–4.2), I2=0%, p<0.005. OR and heterogeneity of sub analysis (exclusion of two studies introducing heterogeneity). Placental abruption: three studies, incidence reported 1%, 6% and 10%. Congenital malformations: two studies, incidence reported 2% and 3%. Neither of these studies specified the type of malformations, nor did the rates differ from those	A(2015) Scand J Gastroenterol.(not in META). - Puljic A (2016) J Matern Fetal Neonatal Med. - Rasheed SM (2013) Int J Gynaecol Obstet. - Westbrook RH (2011) Clin Gastroenterol Hepatol.(not in META). - Murthy SK (2009) Clin Gastroenterol Hepatol. - Britton RC (1982) Am J Surg. (not in META).

		reported in non-cirrhotic pregnancies. Author's Conclusion: Liver cirrhosis in pregnant women is associated with increases in maternal mortality and obstetric and fetal complications. Large international prospective studies are needed to identify risk factors for unfavourable outcome.	

Methodical Notes
Summary of Findings Result: Rate of maternal complications (variceal haemorrhage): Death due to variceal haemorrhage (n=13): - vaginal delivery: 9 - section: 1 VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ certainty of evidence.

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Case Control: *1 Bewertung(en)*

Gao, X. et al. Maternal and fetal outcomes of patients with liver cirrhosis: a case-control study. BMC Pregnancy Childbirth. 21. 280. 2021			
Evidence level	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a Study type: Case-control study	Funding sources: The analysis and interpretation of the data, manuscript writing was supported by Beijing Hospitals Authority Talent Training Plan (grant number: QMS20191701). Conflict of Interests: The authors declare that they have no conflict of interest. Randomization: - Blinding: - Dropout rates: -	Total no. patients: Patients with liver cirrhosis: 126 Patients without liver cirrhosis: 194 Patient characteristics: from June 2010 through June 2019 Inclusion criteria: Age between 20 and 45 years; clinical diagnosed as liver cirrhosis (Ultrasonography, fibroscan, serum marker, or liver biopsy showed stage IV fibrosis, or clinical signs of cirrhotic complications including but not limited to varices, ascites, encephalopathy, hepatorenal syndrome) before or during the pregnancy; delivered in Beijing YouAn hospital institution where both gastrointestinal and prenatal follow-up visits were conducted. Exclusion criteria: liver diseases without cirrhosis including Wilson disease, activated hepatitis B or C, hemophagocytic lymphohistiocytosis, hepatocellular carcinoma, or cytotoxic drugs	Interventions: Sectio Comparison: Vaginal delivery

Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies / Case control studies: 5 /9 stars. Author's conclusion: In this study, we found that the frequency of the severe adverse events (including liver-related complications, obstetrical complications, and fetal or neonatal death) was significantly increased in pregnancies complicated by cirrhosis. The predictor of severe adverse events is higher CTP score. Wilson's disease induced liver cirrhosis have a better prognosis. Timely termination of pregnancy during the first trimester may avoid the incidence of those severe adverse events.	
Outcome Measures/results	Primary frequencies of maternal and fetal/infant adverse events. Negative maternal adverse events includs pregnancy complications, obstetrical complications, and liver-related complications (including ALT elevation (>2ULN), liver failure, deteriorate of symptoms of liver cirrhosis, renal failure, coagulation disorders, shock, infection, and death). Secondary risk of deteriorating symptoms of liver cirrhosis between continuing and discontinuing pregnancy. Also, the roles of predelivery splenectomy or intrauterine balloon in reducing postpartum hemorrhage, hysterectomy, and severe adverse events of mothers were evaluated. Severe adverse events include placenta abruption, postpartum hemorrhage(> 1000 ml), hysterectomy, poor wound healing,	Results: Liver cirrhosis appears to be associated with a higher incidence of cesarean section (73.6%vs.49.5%, P < 0.05), postpartum hemorrhage (13.8% vs 2.1%, p < 0.05) and blood transfusion (28.9% vs 2.1%, p < 0.05) compared to patients without cirrhosis.

	infection, MODS, subarachnoid hemorrhage, coagulation disorders, new ascites or aggravating ascites, upper gastrointestinal hemorrhage, fetal death, ALT elevation(>10ULN).	

Schlüsselfrage:

PICO 5.3 Schwangerschaft

Population: Pregnant woman with PBC OR PSC
Intervention: UDCA
Comparison: No UDCA
Outcome: Rate of prematurity OR ICP (intrahepatic cholestasis of pregnancy) OR birth weight OR miscarriage OR teratogenicity

Inhalt: *5 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Bacq, Yannick 2012	Using the AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews, the overall quality of evidence was "LOW".	Meta-analysis
Cauldwell, M. 2020	n/a	Cohort study
El Jamaly, H. 2022	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Three critical flaws (items 2, 7 and 13), Two non-critical flaws (items 10 and 12) Overall quality of evidence: Low.	Systematic review and Meta-Analysis
Trivedi, P. J. 2014	n/a	Case series
Wronka, K. M. 2022	n/a	Case series

AMSTAR 2: Systematic Reviews: *2 Bewertung(en)*

Bacq, Yannick. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. Gastroenterology. 143. . 2012			
Overall confidence/Study Types	**P - I - C**	**Outcomes/Results**	**Literature References**
Overall confidence in the results of the review: Using the AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews, the overall quality of evidence was "LOW". Study type: Meta-analysis Databases: MEDLINE on PubMed, the Cochrane Library database, and manual searches Search period: The search was completed in	Population: Patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) Intervention: UDCA alone Comparison: Control groups could include several interventions such as placebo,	Primary: The queries were related to the number of mothers or newborns in UDCA and control groups and concerned the following end points: (1) total resolution of pruritus, (2) improvement of pruritus (total resolution or reduction of pruritus score of more than 50%), (3) normalization of serum ALT, (4) more than 50% decrease in serum ALT levels, (5) more than 50% decrease in serum total bile acid concentrations,	Diafera A., 1996, Int J Gynaecol Obstet Nicastri PL., 1998, Br J Obstet Gynaecol Palma J., 1997, J Hepatol Floreani A., 1996, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol

October 2010. Inclusion Criteria: RCTs published as full papers in English in peer-reviewed journals. The intervention analyzed was the use of UDCA alone. Control groups could include several interventions such as placebo, cholestyramine, dexamethasone, S-adenosylmethionine, or no specific treatment. Exclusion Criteria: Nonrandomized trials and trials that did not use UDCA in at least 1 studied group were excluded.	cholestyramine, dexamethasone, S-adenosylmethionine, or no specific treatment.	(6) total prematurity (spontaneous or iatrogenic delivery before 37 weeks gestation), (7) spontaneous prematurity, (8) fetal distress (meconium staining and/or fetal asphyxia), (9) IUFD, (10) neonatal RDS, (11) Apgar score <7 at 5 minutes, and (12) hospitalization in neonatal intensive care unit (NICU). Secondary: - Results: The use of UDCA was associated with a decrease of total prematurity. The rate of total prematurity was 15.9% (33/207), 33.6% (83/247), and 40.0% (28/70) for UDCA, all control, and placebo groups, respectively. UDCA significantly improved pruritus when compared both with all controls (OR, 0.27; 95% CI, 0.13– 0.55; P < .0001) and placebo (OR, 0.21; 95% CI, 0.07– 0.62; P < .01). Weight-adjusted pooled analysis showed that a decrease of serum total bile acids was more frequent in the UDCA groups than in both all control (OR, 0.37; 95% CI, 0.19 – 0.75; P <.001) and placebo (OR, 0.30; 95% CI, 0.12– 0.73; P < .01) groups. Author's Conclusion: In conclusion, this systematic review supports the use of UDCA as initial treatment in patients with ICP because UDCA improves liver tests and is currently the most efficient treatment of pruritus in these patients. The results of this meta-analysis also suggest that UDCA is beneficial for fetal outcome.	Roncaglia N., 2004, BJOG Glantz A., 2005, Hepatology Kondrackiene J., 2005, Gastroenterology Binder T., 2006, J Perinat Med Liu Y., 2006, J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci

Methodical Notes
Summary of Findings Result: The overall certainty of evidence was graded as low for outcome prematurity (OR, 0.44; 95% CI, 0.24 – 0.79; P<.01). The overall certainty of evidence was graded as low for outcome pruritus (OR, 0.27; 95% CI, 0.13– 0.55; P < .0001).

El Jamaly, H. et al. Primary biliary cholangitis in pregnancy: A systematic review with meta-analysis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 21. 218-225. 2022

Overall confidence/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Three critical flaws (items 2, 7 and 13), Two non-critical flaws (items 10 and 12) Overall quality of evidence: Low. Study type: Systematic review and Meta-Analysis Databases: Medline, Pubmed, Google Scholar, Embase and the ClinicalTrials.gov database. Search period: Inception up to February 2022 Inclusion Criteria: 1) immunological criteria [positive antimitochondrial antibody (AMA)] and any of histological (liver biopsy findings) or a cholestatic picture [elevated alkaline phosphatase (ALP)] with a chronic picture in the absence of other disease; 2) female of any age group with at least one pregnancy. Eligible study designs consisted of observational studies and case series, both published and non-published projects in the English language. Exclusion Criteria: studies with a pediatric population, case reports, post publication peer reviews, data pertaining to male subjects and studies with autoimmune hepatitis (AIH)/PBC overlap syndrome	Population: female of any age group with at least one pregnancy with PBC Intervention: PBC pregnancies Comparison: Non-PBC pregnancies	Primary: comparison between PBC maternal all-cause mortality and neonatal mortality to the non-PBC pregnancies and the occurrence of common adverse neonatal outcomes. Secondary: prevalence associations of lifestyle and other medical comorbidities with PBC. Results: **Maternal outcomes** There were no reported maternal deaths or decompensated cirrhosis events occurring within pregnancy and up to 6 months post-partum. Abortion Females with PBC had higher odds for abortion (OR = 1.50, 95% CI: 1.09-2.07; P = 0.01; three studies) compared to the control group Gestational DM The odds of gestational diabetes mellitus (GDM) were higher in PBC patients (OR = 1.71, 95% CI: 0.28-10.39; P = 0.56; one study), but were not statistically significant. Form of delivery Pregnant females with PBC were significantly more likely to have a vaginal delivery (OR = 1.69, 95% CI: 1.33-2.14; P < 0.001; two studies) compared to the control group with low level of heterogeneity (I2 < 0.001%), and slightly less likely to undergo a caesarean section	Cohort studies: Trivedi et al., Cauldwell et al. Case-control studies: Floreani et al, Howell et al., Mantaka et al. Cross-sectional: Parikh-Patel et al., Corpechot et al, Gershwin et al, Lammert et al. Case-series: Efe et al., Olsson et al.

		delivery (OR = 0.85, 95% CI: 0.68-1.06; P = 0.15; three studies) Pruritus Women with PBC had increased odds of pruritus or jaundice during pregnancy (OR = 3.37, 95% CI: 0.89-12.82; P = 0.075; three studies) compared to the control group with substantial evidence of heterogeneity (I 2 = 77.01%) Lifetime genital infection risk The odds for lifetime events of vaginal infections were higher in PBC patients without reaching significance (OR = 1.48, 95% CI: 0.80-2.74, P = 0.21; three studies) with a substantial degree of heterogeneity (I2 = 83.91%). The odds for lifetime events of pelvic inflammatory disease were also higher without reaching significance in the PBC group (OR = 1.23, 95% CI: 0.75-2.01; P = 0.41; two studies) **Fetal outcomes** Fetal mortality Fetal mortality was notably elevated (OR = 21.68, 95% CI: 1.19-394.10; P = 0.04; one study whereby all events occurred with pregnancies that preceded a formal PBC diagnosis Miscarriage Pregnant females with PBC were significantly more likely to have a miscarriage (OR = 1.27, 95% CI: 1.02-1.58; P = 0.03; four studies) Congenital defects The odds for congenital defects were also lower (OR = 0.75, 95% CI: 0.21-2.72; P = 0.66; one study) Premature birth	

		PBC patients had almost 50% increased odds of premature birth compared to the control population without reaching statistical significance (OR = 1.48, 95% CI: 0.84-2.60; P = 0.18; two studies) Author's Conclusion: This meta-analysis provides pooled evidence that a PBC pregnancy is associated with fetal morbidity and maternal lifestyle associations that may influence pregnancy outcomes. More studies are needed to establish disease associations that may directly affect pregnancy outcomes. These data are essential for clinicians managing these patients before, during or after pregnancy.	

Methodical Notes

Summary of Findings Result: Rate of prematurity OR: 1.48 (95% CI: 0.84-2.60; P = 0.18)
2 studies: 305 [PBC] & 501 [Control]
VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ certainty of evidence.

Pruritis during pregnancy: OR of pruritus or jaundice = 3.37, (95% CI: 0.89-12.82; P = 0.075)
3 studies: Cases = 72, Total size 390.
VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ certainty of evidence.

miscarriage: OR of miscarriage = 1.27, 95% CI: 1.02-1.58; P = 0.03)
4 studies: 205/596 [PBC], 319/1058 [Control]
VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ certainty of evidence.

teratogenicity: OR of congenital defects= 0.75, 95% CI: 0.21-2.72; P = 0.66;
one study: 126 PBC cases
VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ certainty of evidence.

JBI Checklist for Case Series: *2 Bewertung(en)*

Trivedi, P. J. et al. Good maternal and fetal outcomes for pregnant women with primary biliary cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 12. 1179-1185 e1. 2014			
Evidence level	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**

Evidence level: n/a Study type: Case series	Funding sources: - Conflict of Interests: The authors disclose no conflicts. Randomization: - Blinding: - Dropout rates: -	Number of patients: 210 women, Thirty-two patients (50 pregnancies) were either diagnosed with PBC as a result of pregnancy (pregnancy-related PBC, n ¼ 17) or became pregnant after the diagnosis of PBC was already established (pre-pregnancy PBC, n ¼ 15). Recruitung Phase: Between January 1979 and June 2009 Inclusion criteria: Women diagnosed with PBC during pregnancy or post partum, as well as those who conceived after the diagnosis of PBC was already established. Exclusion criteria: -	Interventions: - Comparison: -
Notes:	Joana-Briggs Institute (JBI) checklist for case series: 1 question was answered with 'no' and considered to be of high risk of bias. Author's conclusion: In conclusion, this large unique clinical experience demonstrates that pregnancy in PBC is frequently symptomatic but largely uneventful clinically. However, anticipation of a postpartum biochemical exacerbation justifies monitoring after delivery. The long-term impact of biochemical flares after delivery on disease progression and treatment efficacy needs further evaluation.		
Outcome measures/results	Primary Maternal and child outcome and complications. Secondary -	Results: Prematurety: Preterm delivery in 2 of 32 women (6%), 1 pregnancy each. Cholestasis: 8 of 15 women (53%), with PBC diagnosed pre-pregnancy, developed pruritus for the first time during pregnancy whereas an additional 4 of 15 (27%) developed worsening of preexisting pruritus in the gestational period.	

Wronka, K. M. et al. Outcome of pregnancy in patients with primary sclerosing cholangitis. Dig Liver Dis. 54. 509-514. 2022

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Case series	Funding sources: None. Conflict of Interests: None declared. Randomization: - Blinding: - Dropout rates: -	Number of patients: One hundred and four consecutive female patients with PSC Recruitung Phase: Between 1 January 2015 and 31 December 2020 Inclusion criteria: Women with diagnosis of PSC before or after pegnancy.	Interventions: - Comparison: -

		Exclusion criteria: -	
Notes:	Joana-Briggs Institute (JBI) checklist for case series: 1 question was answered with 'no' and considered to be of high risk of bias. Author's conclusion: In conclusion, pregnant women with chronic cholestatic liver diseases, including PSC, should be closely monitored by obstetri- cians in cooperation with an experienced hepatologist. However, pregnancy seems to be safe for both mother and child, as no se- rious adverse events were observed. UDCA does not seem to be contraindicated during pregnancy, as it is commonly used for in- trahepatic cholestasis during pregnancy with positive patient and fetal outcomes.		
Outcome measures/results	Primary Maternal and fetal outcomes of pregnancy in patients with PSC. Secondary -	Results: Prematurity: 9/82 (14.1%) pregnancies in women with PSC (pregnancy before PSC diagnosis) ended preterm. In comparison 7/42 (16.7%) pregnancies had a preterm delivery in women with pregnancy after diagnosis of PSC (no comparison with regards to UDCA). ICP: Pruritus was described in the study of Wronka, K. M. et al., 2022 in 15/44 pregnancies in women with pregnancy after diagnosis of PSC and in 13/82 pregnancies in women with pregnancy before PSC diagnosis (No UDCA comparison). Birth weight: the median body weight at birth was 3375 g (range, 1750–4570 g) in the analysed group of pregnant females with PSC (pregnancy before PSC diagnosis) and 3375 g (range, 1410 – 4520) in the group of females with PSC being diagnosed before pregnancy. Miscarriage: miscarriage was reported in 14.3% (6/42) of pregnancies among patients in whom PSC was diagnosed after they became pregnant and in 20.7% (17/82) among those who became pregnant before a diagnosis of PSC was established (no comparison with regards to UDCA). Teratogenicity: The overall morbidity in children did not differ between patients with and without UDCA medication.	

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: *1 Bewertung(en)*

Cauldwell, M. et al. Pregnancy outcomes in women with primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis: a retrospective cohort study. Bjog. 127. 876-884. 2020			
Evidence level	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a	Funding sources: None.	Total no. patients: The first recorded pregnancies of 34 women with PSC and 27 women with PBC were analysed.	Interventions: -

Study type: Cohort study	Conflict of Interests: None declared. Randomization: - Blinding: - Dropout rates: -	Recruiting Phase: From January 1998 to May 2019. Inclusion criteria: Women with a diagnosis of PBC and PSC and a pregnancy of ≥20 completed weeks of gestation. Exclusion criteria: Women with a prior history of liver transplant were excluded from the study.	Comparison: -
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 7 /9 stars. Downgrade due to 0 star in comparability domain. Author's conclusion: This study confirms that pregnancy in the context of PBC and PSC is well tolerated. Women should be counselled about the risk of preterm birth, which appears to be associated with peak maternal bile acids and serum maternal ALT at booking. The benefits to pregnancy outcome with the use of UDCA to ameliorate serum maternal bile acid concentration appears unclear, but it may have beneficial effects on liver transaminases and hepatic impairment, meaning that women should continue with its use in pregnancy.		
Outcome Measures/results	Primary Adverse outcomes were defined as: maternal – development of ascites, variceal bleeding, encephalopathy and jaundice; obstetric events – gestational hypertension, pre-eclampsia and postpartum haemorrhage; and neonatal – stillbirth, preterm delivery and admission to neonatal unit. The relationship of alanine transferase (ALT) and bile acid levels with gestation at delivery was studied.	Results: Prematurity: the overall rate of preterm birth was 30% (17/57), with 14% (8/57) delivered before 34 weeks of gestation in PSC/PBC patients. ICP: eleven (18%) women with increased serum bile acid concentrations, consistent with worsening cholestasis or the new onset of cholestasis (7 [21%] PSC and 4 [15%] PBC). Nine of 11 (82%) women with cholestasis took UDCA. During pregnancy, 14 women had a serum bile acid concentration recorded of 40 µmol/l or more and five women had levels greater than 100 µmol/l. Birth weight: median birthweight in the PSC group (n = 32) of 2942 g (IQR 634 g, min. 845 g, max. 3740 g), and in the PBC group (n = 25) the median birthweight of 2810 g (IQR 893 g, min. 1050 g, max. 3350 g). Miscarriage: one intrapartum stillbirth to a mother with PBC (no cholestasis, bile acid concentration of 7 µmol/l, performed at 26 weeks of gestation).	

	Secondary -	

Schlüsselfrage:

PICO 6.1 PBC Lebertransplantation

Population: PBC patient after liver transplantation
Intervention: UDCA
Comparison: No UDCA
Outcome: Recurrence of PBC

Inhalt: *4 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Chen, C. 2020	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Two critical flaws (items 2,7 and 11), Two non-critical flaws (items 10 and 14) Overall quality of evidence: LOW.	Systematic Review and Meta-Analysis
Corpechot, C. 2020	n/a	Longitudinal retrospective analysis of a very large, multicenter, international cohort (Global PBC Study Group transplant database).
Li, X. 2021	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Two critical flaws (items 2 and 7), Two non-critical flaws (items 10 and 14) Overall quality of evidence: Moderate.	Systematic review and meta-analysis
Pedersen, M. R. 2021	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Two critical flaws (items 2, 7) and thre non-critical flaws (items 5, 10 16). Overall quality of evidence: Moderate.	Systematic review and meta-analysis (1 RCT, 14 cohort studies)

AMSTAR 2: Systematic Reviews: *3 Bewertung(en)*

Chen, C. et al. Risk factors for recurrent autoimmune liver diseases after liver transplantation: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 99. e20205. 2020			
Overall confidence/Study Types	**P - I - C**	**Outcomes/Results**	**Literature References**
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for	Population: Patients with diagnosis of ALD, PBC,	Primary: Recurrent ALD after LT	For the preventive UDCA in PBC

systematic reviews: Two critical flaws (items 2,7 and 11), Two non-critical flaws (items 10 and 14) Overall quality of evidence: LOW. Study type: Systematic Review and Meta-Analysis Databases: Pubmed, Embase, Cochrane library and Web of Science Search period: 1980 to July 2019 Inclusion Criteria: Diagnosis of ALD, PBC, PSC, and AIH before LT; Sample size not less than 45; Must include both rALDs and the risk factors for the recurrence; Must be cohort studies or randomized controlled trial. Exclusion Criteria: Case series; Case reports; Reviews; Meta-analyses; Studies only including human immunodeficiency virus cases, children, and pregnant patients.	PSC, and AIH before LT Intervention: Risk factors for developing recurrent ALD after liver transplantation Comparison: /	Secondary: / Results: The electronic database search yielded 1728 results. Sixty-three retrospective cohort studies met the inclusion criteria and 13 were included in the meta-analysis. The final cohort included 5077 patients, and among them, 21.96% developed rALDs. Colectomy before LT, HR 0.59 (95% confidence interval [CI]: 0.37-0.96), cholangiocarcinoma, HR 3.42 (95% CI: 1.88–6.21), multiple episodes of acute cellular rejection, HR 2.07 (95% CI: 1.27–3.37), model for end-stage liver disease score, HR 1.05 (95% CI: 1.02– 1.08), use of mycophenolate mofetil, HR 1.46 (95% CI: 1.00–2.12) and the use of cyclosporin A, HR 0.69 (95% CI: 0.49–0.97) were associated with the risk of rprimary sclerosing cholangitis. In addition, the use of tacrolimus, HR 1.73 (95% CI: 1.00–2.99) and cyclosporin A, HR 0.59 (95% CI: 0.39–0.88) were associated with the risk of rALD. **PBC patients Preventive ursodeoxycholic acid (UDCA)** No significant correlation was found between preventive UDCA and rPBC after LT, with an HR of 0.64 [0.23, 1.79]; I2=84%; Z=0.86 (P=0.39). Three studies were included in the analysis, with 1419 patients and 370 events. Author's Conclusion: Multiple risk factors for rALDs were identified, such as colectomy before LT, cholangiocacinoma, multiple episodes of acute cellular rejection, model for end-stage liver disease score, and especially the use of mycophenolate mofetil, cyclosporin A. and tacrolimus.	patients: Bosch 2015, Corpechot 2019, Kogiso 2017
Methodical Notes			
Summary of Findings Result:			
Li, X. et al. Risk factors for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis. 53. 309-317. 2021			

Overall confidence/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Two critical flaws (items 2 and 7), Two non-critical flaws (items 10 and 14) Overall quality of evidence: Moderate. Study type: Systematic review and meta-analysis Databases: EMBASE, PubMed and the Cochrane Library database Search period: from their establishment to January 2020. Inclusion Criteria: Original clinical research of randomized controlled trials (RCTs) or non-randomized controlled trials (non-RCTs) were included. Exclusion Criteria: studies that only included children, pregnant women and patients infected with human immunodeficiency virus (HIV) or other immunodeficiency diseases; (2) publication type was correspondence, case reports or review articles; and (3) studies in which there was unavailable or insufficient data for analysis.	Population: We included any individual with a diagnosis of PBC who underwent liver transplantation for their condition. Occurrence of recurrent PBC was evaluated by protocol liver biopsies. Intervention: We included studies evaluating the risk factors for PBC recurrence after liver transplantation. Each study had to provide clinical data and information regarding risk factors for developing rPBC as well as characteristics of patients at transplantation. Comparison: /	Primary: rate of PBC recurrence Secondary: / Results: Our meta-analysis included 6 studies, which comprised 3184 patients (88.5% females) who underwent liver transplantation from 1982 to 2017, and of these patients, 935 (29.4%) developed PBC recurrence. **Use of Tacrolimus** Two studies including 1270 patients, evaluated tacrolimus as a risk factor for rPBC. Among those patients who developed rPBC (n = 354), use of tacrolimus was associated with higher risk of rPBC (HR = 2.45, 95% CI: 1.93–3.11, P < 0.001) without heterogeneity (I2 = 0%) (**Preventive UDCA** Two studies, including 1031 patients, evaluated preventive UDCA as a risk factor for rPBC. The meta-analysis displayed a pooled HR of 0.41 (95% CI: 0.30–0.56, P < 0.001) without heterogeneity (I 2 = 0%) The pooled results in the meta-analysis showed that the use of mycophenolate mofetil, azathioprine, corticosteroid and steroid was not significantly associated with an increased risk of developing rPBC. Heterogeneity of these studies was from moderate to high (I 2 = 0–82%). **Multivariate analyses** When the meta-analysis mainly included HR data from the multivariate analysis, data pooled by meta-analysis identified that the risk of developing rPBC	For preventive UDCA treatment: Bosch 2015, Corpechot 209

		was statistically and significantly associated with two factors. Among immunosuppression medications, only tacrolimus and preventive UDCA were significantly associated with the risk of rPBC. Two studies, including 1656 patients, evaluated tacrolimus as a risk factor for rPBC. The meta-analysis displayed a pooled HR of 2.62 (95% CI: 1.35–5.09, P = 0.004) with moderate heterogeneity (I 2 = 54%). Five studies [12-15,21] described the influence of preventive UDCA on rPBC. Among these studies, three [12,14,15] could not be included in the meta-analysis due to lack of sufficient information. Two studies, including 870 patients, evaluated preventive UDCA as a risk factor for rPBC. The pooled results in the meta-analysis found that the use of preventive UDCA was significantly associated with reduced risk of PBC recurrence. The meta-analysis displayed a pooled HR of 0.40 (95% CI: 0.28–0.57, P < 0.001) without heterogeneity (I 2 = 0%) Author's Conclusion: The use of tacrolimus is associated with an increased risk of PBC recurrence. Preventive UDCA after LT for PBC can help to prevent disease recurrence	

Methodical Notes

Summary of Findings Result: **Recurrence of PBC:** HR: 0.41 [0.30, 0.56]
n = 1031 patients
LOW ⨁⨁⨀⨀ certainty of evidence.

Pedersen, M. R. et al. Ursodeoxycholic Acid Decreases Incidence of Primary Biliary Cholangitis and Biliary Complications After Liver Transplantation: A Meta-Analysis. Liver Transpl. 27. 866-875. 2021

Overall confidence/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: Two critical flaws (items 2, 7) and thre non-critical	Population: 1.LT patients, 2. patients who underwent LT for	Primary: 1. Biliary Cholangitis BC, sludge/stones or biliary strictures 2. Rate of occurrence	15 studies included (1 RCT, 14 cohort studies): Pedersen et al, Spier et al, Wang et al, Kogiso et al, Bosch et al, Jacob et al,

flaws (items 5, 10 16). Overall quality of evidence: Moderate. Study type: Systematic review and meta-analysis (1 RCT, 14 cohort studies) Databases: PubMed, Embase Search period: January 1990 to December 2018 Inclusion Criteria: All studies had to include a cohort of adult patients who received an LT and had delineation of outcomes based on the use of UDCA. When used, UDCA was required to be used prophylactically after transplant, meaning that it was prompted by clinical, biochemical, or imaging abnormalities. Exclusion Criteria: -	PBC. Intervention: UDCA Comparison:	Secondary: 1. Sludge/stones or biliary strictures Results: **Recurrence rate:** Patients transplanted for PBC, the rate of rPBC was lower with the prophylactic use of UDCA (IR 16.7%; 95% CI, 0.114%-22.0%; I2 = 36.1%) compared with not using prophylactic UDCA (IR 23.1%; 95% CI, 16.9%-29.3%; I2 = 86.7%). **BC:** UDCA was associated with decreased odds of BCs (OR, 0.70; 95% confidence interval [CI], 0.52-0.93; P = 0.01) and biliary stones and sludge (OR, 0.49; 95% CI, 0.24-0.77; P = 0.004). **biliary stones and sludge** UDCA was associated with decreased odds of biliary stones and sludge (OR, 0.49; 95% CI, 0.24-0.77; P = 0.004). Author's Conclusion: UDCA use after LT could be considered in all LT recipients to reduce the odds of BC and may be particularly beneficial for patients transplanted for PBC by reducing the incidence of rPBC.	Manousou et al, Montano-Loza et al, Charatcharoenwitthaya et al, Guy et al, Neuberger et al, Sanchez et al, Khettry et al, Levitsky et al, Sebagh et al,
Methodical Notes			
Summary of Findings Result:			

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: *1 Bewertung(en)*

Corpechot, C. et al. Long-term impact of preventive UDCA therapy after transplantation for primary biliary cholangitis. J Hepatol. 73. 559-565. 2020			
Evidence level	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**

Evidence level: n/a Study type: Longitudinal retrospective analysis of a very large, multicenter, international cohort (Global PBC Study Group transplant database).	Funding sources: No study funding. Conflict of Interests: see text. Randomization: n.a. Blinding: n.a. Dropout rates:	Total no. patients: 947 patients with PBC who underwent LT. Eligible: n= 780 (82%) for analysis (preventive UDCA: n= 190 (24%); no UDCA n=590 (76%)). Recruiting Phase: February 1983 until August 2017 Inclusion criteria: All patients received ABO-compatible grafts from cadaveric (97%) or living (3%) donors. - followed-up at least every 6 months Exclusion criteria: - follow-up unavailable or < 12 months; - death < 12 months; - graft loss < 12 months; - diagnosis of rPBC < 12 months.	Interventions: Preventive UDCA was defined as long-term UDCA therapy started within 2 weeks after LT, administered orally at a daily dosage of 10 to 15 milligram per kilogram in two divided doses. Comparison: No preventive UDCA
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 9/9 stars. Part (80%) of the of this multicentric database has previously been described in Montano-Loza AJ et al., Gastroenterology 2019;156:96-107 included in Pedersen et al., 2021. Author's conclusion: In conclusion, in this large international retrospective cohort study of transplanted patients with PBC, preventive administration of UDCA after LT resulted in lower rates of disease recurrence, graft loss, and liver-related or all-cause mortalities than no treatment. The protective effect of UDCA was potentiated by cyclosporine-based regimen.		
Outcome Measures/results	Primary **Time to rPBC** (Recurrent PBC was diagnosed histologically from liver biopsies performed at least 12 months after LT in a patient with or without biochemical features of cholestasis) Secondary - Time to graft loss,	Results: **Follow-up:** On the whole cohort, the median follow-up from LT until last visit or death was 10.7 yr. (4.6 – 16.3). This time was significantly longer in the preventive-UDCA group than in the no-preventive-UDCA group (13.9 ± 7.4 yr. vs. 10.4 ± 7.0 yr., p<0.0001). **Recurrent PBC** During the study period, 233 (30%) patients were diagnosed with rPBC.	

	- Time to liver-related death, - Time to all-cause death.	preventive-UDCA exposure: aHR 0.41, 95%CI 0.28 – 0.61; p<0.0001; exposure to tacrolimus: aHR 2.06, 95%CI 1.44 – 2.94; p<0.0001. **Graft loss:** preventive-UDCA exposure: aHR 0.33, 95%CI 0.13 – 0.82; p=0.0172; use of protocol biopsies: aHR 0.45, 95%CI 0.24 – 0.84; p=0.0114; high-volume center: aHR 3.92, 95%CI, 1.56 – 9.90; p=0.0038. **Liver related death:** preventive-UDCA exposure: aHR 0.46, 95%CI 0.22 – 0.98; p=0.0434; high-volume center: aHR 9.86, 95%CI 2.30 – 42.2; p=0.0020. **All-cause death:** preventive UDCA: aHR 0.69, 95%CI 0.49 – 0.96; p=0.0278; cyclosporine: aHR 0.73, 95%CI 0.54 – 0.98; p=0.0382.

Schlüsselfrage:

PICO 6.2 AIH Lebertransplantation

Population: AIH patient after liver transplantation
Intervention: Prednisolone OR Azathioprine OR Mycophenolat mofetil
Comparison: No prednisolone OR no azathioprine OR no mycophenolate mofetil
Outcome: Recurrence of AIH

Inhalt: *3 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Krishnamoorthy, T. L. 2016	n/a	Case study
Montano-Loza, A. J. 2022	n/a	Case series
Satapathy, S. K. 2017	n/a	Case series

JBI Checklist for Case Series: *3 Bewertung(en)*

Krishnamoorthy, T. L. et al. Longterm corticosteroid use after liver transplantation for autoimmune hepatitis is safe and associated with a lower incidence of recurrent disease. Liver Transpl. 22. 34-41. 2016			
Evidence level	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a Study type: Case study	Funding sources: Ye Htun Oo was supported by Medical Research Council Clinician Scientist fellowship funding, National Institute for Health Research Birmingham Liver Biomedical Research Unit, and Queen Elizabeth Hospital Birmingham Charity. Conflict of Interests: Nothing to report. Randomization: - Blinding: - Dropout rates: -	Number of patients: 73 Recruitung Phase: January 1999 to October 2014 Inclusion criteria: All patients who underwent liver transplantation for AIH. Diagnosis of AIH recurrence was only made 6 months after transplantation and required the combined criteria of compatible histology, elevated serum IgG levels (>19 g/L), and the exclusion of other etiologies. Exclusion criteria: Any patient with evidence of other competing etiologies or overlap syndromes was	Interventions: Before 1999, Prednisolone was weaned at 3 months. Following our observation of high rates of AIH recurrence, the unit protocol was modified to maintain prednisolone at a dose of 5 to 10 mg/day indefinitely. Triple oral immunosuppression was maintained lifelong unless clinical circumstances dictated otherwise. All patients were prescribed calcium and vitamin D supplementation. If there was evidence for osteopenia or osteoporosis Comparison: -

		excluded from this study. Suspected AIH recurrence < 6 months after transplantation.	
Notes:	Joana-Briggs Institute (JBI) checklist for case series / cross-sectional studies: X questions(s) were answered with 'no' and considered to be of high risk of bias (points X,X,X,X Author's conclusion: In conclusion, our protocol of low-dose corticosteroids in combination with other immunosuppressive agents seems to reduce the recurrence of AIH without jeopardizing patient and graft survival. The occurrence of sepsis and osteoporosis seems to be no worse than the general posttransplant cohort. In our current study cohort only 5 of 69 patients (7%) developed AIH recurrence, translating to a rate of 11% at 10 years after transplantation. We observed that approximately a third of all our patients experienced a significant episode of infection, and although infections were seldom fatal, infections accounted for 50% of mortality more than 1 year after transplantation. Although our results are no worse than the reported literature, the impact of osteoporosis is still significant with 20% and 42% of patients developing osteoporosis at 5 and 10 years, respectively.		
Outcome measures/results	Primary AIH recurrence Survival rate Regraft-free survival Acute cellular rejection Secondary Incidence of Sepsis and Osteoporosis	Results: **AIH recurrence** (6 months after transplantation) was diagnosed in 5 of the 69 patients (7%), all females with a median age of 57 years (range, 41-70 years) of whom 4 had type 1 AIH and 1 had type 2 AIH. All of these patients had high IgG levels at the time of recurrence, ranging from 19.3 to 23.4 g/L. Recurrence was diagnosed at 18, 19, 48, 60, and 88 months after transplantation, giving an AIH recurrence rate of 0%, 4%, 6%, and 11% at 1, 3, 5, and 10 years, respectively (All patients were on triple immunosuppression at the time of AIH recurrence) **Survival rate**s were 92%, 90%, 86%, and 73% at 1, 3, 5, and 10 years, respectively, with the median age at time of death being 53 years (range, 19-70 years). **Regraft-free survival** was 86%, 81%, 78%, and 64% at 1, 3, 5, and 10 years, respectively. There were 9 patients who underwent retransplantation, the reasons being early hepatic artery thrombosis (n = 4), late hepatic artery thrombosis (n = 1), chronic rejection (n = 3), and injury to donor liver at explantation (n = 1). Notably, 4 of 7 type 2 AIH patients required retransplantation. In contrast, only 5 of the 63 type 1 AIH patients required a regraft, with a consequent significant difference in regraft-free survival (Kaplan-Meier estimated rates at 5 years: 38% versus 83%; P = 0.01). Biopsy-proven acute cellular rejection was common in the first year after transplantation with rates of 38% and 42% at 1 and 3 years after transplantation. Chronic rejection occurred at rates of 1%, 3%, 7%, and 10% at 1, 3, 5, and 10 years after transplantation.	

		Thirty-three episodes of **sepsis** occurred at least 6 months after transplantation in 22 of 67 (33%) patients. Pneumonia was the most common and most deadly infection accounting for 4 of 5 deaths due to sepsis more than 6 months after transplantation. 15 of 67 patients (22%) developed **osteoporosis**. 1 patient suffered a stress fracture that led to the diagnosis of osteoporosis requiring stopping of corticosteroids.

Montano-Loza, A. J. et al. Risk factors and outcomes associated with recurrent autoimmune hepatitis following liver transplantation. J Hepatol. 77. 84-97. 2022

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Case series	Funding sources: Declared, academic funding, see article for list Conflict of Interests: Declared, see article for list Randomization: - Blinding: - Dropout rates: -	Number of patients: Inclusion: 736 patients Patients with rAIH: 147 Recruitung Phase: 1987 - 2020 Inclusion criteria: Probable or definitive AIH according to simplified criteria,13 and to the AASLD14 and European Association for the Study of the Liver (EASL) guidelines. Exclusion criteria: Overlap syndrome with PBC or PSC.	Interventions: - Comparison: -
Notes:	Joana-Briggs Institute (JBI) checklist for case series: 0 questions were answered with 'no' and considered to be of high risk of bias. Author's conclusion: In conclusion, we found that a younger age at the time of LT, use of mycophenolate mofetil, donor/recipient sex mismatch and IgG pre-LT were independently associated with an increased risk of rAIH in this large cohort of LT recipients with AIH. Recurrent AIH was associated with worse graft and overall survival after LT, suggesting that exploration of therapeutic interventions to prevent and treat rAIH are warranted.		
Outcome measures/results	Primary Recurrence of AIH Secondary Risk factors	Results: Recurrent AIH was diagnosed in 147 patients (20% of the study population, n = 736) and 28% of those who had a liver biopsy after LT (n = 529). Median time from LT to the recurrence of AIH: 2.6 years (IQR: 1.2-5.7). Probability of rAIH: 20%, 31%, 37%, and 49% at 5-, 10-, 15-, and 20-years, respectively. Overall incidence rate of rAIH after LT: 3.27 cases per 100 patient years (95% CI 3.05–3.49 cases per 100	

	Transplant-free-survival Overall Survival	patient-years over a total of 4,491 patient-years). Risk factors for rAIH: Age at LT <=42 years (HR, 3.15; 95% CI, 1.22-8.16; p = 0.02), mycophenolatemofetil (HR, 3.06; 95% CI, 1.39-6.73; p = 0.005), sex mismatch (HR, 2.57; 95% CI, 1.39-4.76; p = 0.003), IgG pre-LT (HR, 1.04; 95% CI, 1.01-1.06; p = 0.004) Overall median survival after LT: 23 (IQR: 9-27) years. Overall 5-, 10-, 15- and 20 year probability of survival: 86%, 72%, 65%, and 58%, respectively. The graft 5-, 10-, 15-, and 20-year probability of graft survival was 88%, 81%, 75%, and 68%, respectively. 5-, 10-, 15- and 20-year probability of graft survival: 78%, 65%, 53% and 53% in patients with rAIH and 96%, 93%, 93%, and 87% in patients without rAIH (Log-rank, p <0.001). The majority of patients with recurrence of AIH lost their graft as a result of cirrhosis related to rAIH (72%). Overall survival: 15.1 years (95% CI 12.7-17.5) for patients with rAIH compared to 20.0 years (95% CI 17.8-22.2) for those without recurrent disease (p <0.001; Fig. 4B). The 5-, 10-, 15- and 20-year probability of overall survival was 81%, 73%, 55%, and 44% in patients with rAIH and 93%, 81%, 75%, and 61% in patients without rAIH (Log-rank, p <0.001).

Satapathy, S. K. et al. Outcomes of Liver Transplant Recipients With Autoimmune Liver Disease Using Long-Term Dual Immunosuppression Regimen Without Corticosteroid. Transplant Direct. 3. e178. 2017

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Case series	Funding sources: The authors declare no funding or conflicts of interest. Conflict of Interests: The authors declare no funding or conflicts of interest. Randomization: - Blinding: - Dropout rates: -	Number of patients: Study sample: 75 patients with AIH: 31 patients Recruitung Phase: April 2006 and April 2013 Inclusion criteria: All patients who underwent transplantation for autoimmune liver disease (PSC, PBC, and AIH). Exclusion criteria: Cases with missing data	Interventions: Liver transplantation (steroidfree dual immunosuppression) Comparison: -
Notes:	Joana-Briggs Institute (JBI) checklist for case series: 0 questions(s) were answered with 'no' and considered to be of high risk of bias. Author's conclusion: In conclusion, steroid-free dual agent immunosuppression with a combination of tacrolimus, sirolimus, and MMF can		

	provide acceptable long-term outcomes for limiting disease recurrence, patient morbidity, and mortality when transplantation is indicated for autoimmune liver diseases.	
Outcome measures/results	Primary Recurrent Disease Posttransplantation Long-Term Survival Acute cellular rejection Posttransplant Infectious Complications and Malignancy Risk Secondary -	Results: Recurrence of AIH post transplantation: 5 (16.13%) of 31 patients. 1/31 patient had recurrent disease in their allograft within 1 year of their LT, 3/31 patients between 1 and 3 years, and the 1/31 patients following 3 years. Predictor for AIH recurrence: Acute cellular rejection (P = 0.04; OR, 3.58; 95% CI, 1.04-12.32) Patient survival at 1, 3, 5, and 7 years of follow-up: 96.8%, 90.1%, 78.8%, 67.4% in AIH group. Regraft-free survival at 1, 3, 5, and 7 years follow-up: 93.4%, 86.8%, 79.4%, 67.9% in AIH group

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

Juli 2026 – Version 4.0 – AWMF-Registernummer: 021 - 027

Autorinnen und Autoren

Nadine Fischer[1], Celia Inselmann[2], Ansgar W. Lohse[3,4], Pia Lorenz[1], Petra Lynen Jansen[1], Marcial Sebode[3,4], Nadine Steubesand[2]

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

Korrespondenzanschrift

Nadine Fischer M.Sc.

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie,

Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Gastro Haus

Olivaer Platz 7

10707 Berlin

Tel: 030-31 98 31 50 14

E-Mail: fischer@dgvs.de

Institute

1. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Berlin, Deutschland
2. Clinical Guideline Services GmbH (CGS), Kiel/Berlin, Deutschland
3. I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland
4. Europäisches Referenznetzwerk für seltene Lebererkrankungen (ERN RARE-LIVER)

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis 4
Abbildungsverzeichnis 4
1 Informationen zum Leitlinienreport 5
1.1 Herausgeber 5
1.2 Geltungsbereich und Zweck 5
1.3 Zielorientierung der Leitlinie 6
1.4 Versorgungsbereich 7
1.5 Anwenderzielgruppe/Adressaten 7
1.6 Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen 7
1.7 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften 7
1.8 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten 9
2 Methodologisches Vorgehen 12
2.1 Grundlagen der Methodik 12
2.2 Systematische Literaturrecherche 14
2.2.1 Formulierung von Schlüsselfragen 14
2.2.2 Durchführung der Recherche 14
2.3 Auswahl der Evidenz 15
2.3.1 Ein- und Ausschlussgründe 15
2.3.2 Screening 15
2.4 Expertenbeigesteuerte Literatur 16
2.5 Bewertung der Evidenz 16
2.5.1 Methodische Bewertung der Übersichtsarbeiten mit AMSTAR II 16
2.5.2 Risk-of-Bias Bewertung der Einzelstudien 17
2.5.3 GRADE-Bewertung und Erstellung der SOF-Tabellen 19
2.5.4 Erstellung von Evidenztabellen 22
2.6 Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung 22
2.7 Zeitplan 23
3 Externe Begutachtung und Verabschiedung 24
3.1 Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen 24
3.2 Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie 27
3.3 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten 27
4 Verbreitung und Implementierung 30
4.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung 30
4.2 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren 30
5 Literaturverzeichnis 31
Anhang: Interessenerklärungen – Tabellarische Zusammenfassung 32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Steuergruppe 9

Tabelle 2: Mitglieder der Leitliniengruppe 10

Tabelle 3: Schema zur Graduierung von Empfehlungen 12

Tabelle 4: Einteilung der Konsensstärke 14

Tabelle 5: Herabstufung der Evidenz 19

Tabelle 6: Änderungsvorschläge zur Konsultationsfassung 25

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Methodik der internationalen GRADE Working Group (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [modifiziert Schünemann 2013][1] 13

Abbildung 2: GRADE – Qualität der Evidenz[1] 21

1 Informationen zum Leitlinienreport

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

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

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

Die bereits upgegradete und einmal aktualisierte S3-Leitlinie „Autoimmune Lebererkrankungen“ (AILE) konnte im Februar 2025 sowie im Oktober 2025 publiziert werden; die neuerstellte S3-Leitlinie „Genetische Cholestasesyndrome“ (GCS) wurde ebenfalls im Oktober 2025 veröffentlicht.

In diesem Schritt erfolgt nun das 2. Update der S3-Leitlinie „Autoimmune Lebererkrankungen“ (AILE).

Dieser Leitlinienreport dokumentiert somit das Aktualisierungsverfahren des zweiten Leitlinienmoduls *„Autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“* von Mai 2025 bis Juli 2026.

Im abschließenden Schritt folgt dann noch das 1. Update der S3-Leitlinie „Genetische Cholestasesyndrome“ (GCS).

1.1 Herausgeber

Federführende Fachgesellschaft

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

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

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

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

- die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch PD Dr. med. Petra Lynen Jansen

1.2 Geltungsbereich und Zweck

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

Daher wurde seit 2022 im Rahmen des geförderten Innovationsfondprojektes “Entwicklung oder Weiterentwicklung ausgewählter medizinischer Leitlinien, für die in der Versorgung besonderer Bedarf besteht“ die Leitlinie AILE aktualisiert und auf S3-Niveau angehoben. Im Februar 2025 konnte schließlich erstmals die S3-Leitlinie Seltene Lebererkrankungen – Autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter (LeiSe LebEr) publiziert werden. Bereits im Oktober desselben Jahres folgte das erste Update. Die Leitlinie umfasst die Diagnostik und die Therapie von autoimmunen Lebererkrankungen wie der autoimmunen Hepatitis (AIH), primär biliäre Cholangitis (PBC), primär sklerosierenden Cholangitis (PSC), IgG4-assoziierten Cholangitis (IAC) und varianter Syndrome. Weiterhin werden die Themen Lebertransplantation sowie Schwangerschaft thematisiert. Ein Schwerpunkt liegt dabei auf dem Thema Transition.

In diesem Update der Leitlinie werden nun die genannten Themen aktualisiert, um die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse und klinischen Erfahrungen abzubilden.

1.3 Zielorientierung der Leitlinie

Ziel der Leitlinie ist eine verbesserte Diagnostik und Therapie von Patienten mit seltenen Lebererkrankungen zu gewährleisten.

Dabei soll sie in der (kinder-)chirurgischen, endoskopischen, gastroenterologischen, hausärztlichen, humangenetischen, internistischen, pädiatrischen, pathologischen, bildgebenden, labormedizinischen, rheumatologischen und transplantationsmedizinischen Praxis einfach anwendbar sein.

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

Da viele der Erkrankungen sowohl im Kindesalter als auch im Erwachsenenalter auftreten, erfolgte in der Erstellung dieser Leitlinie eine enge Zusammenarbeit zwischen pädiatrischer und adulter Hepatologie, was sich u.a. in der überwiegend anteilsmäßig gleichen Besetzung von Arbeitsgruppenleitungen widerspiegelt. Dabei wird ein besonderer Fokus auf die Transitionsmedizin gelegt.

Patientenzielgruppe sind Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen jeden Alters.

1.4 Versorgungsbereich

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

1.5 Anwenderzielgruppe/Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an folgende an der Diagnostik und Therapie beteiligte Berufsgruppen:

(Kinder-)Chirurgen, Endoskopiker, Gastroenterologen, Humangenetiker, Internisten, Kinder- und Jugendmediziner, Pathologen, Radiologen, Labormediziner, Rheumatologen und Transplantationsmediziner sowie an Patientenvertreter, Betroffene und Angehörige und dient zur Information für Leistungserbringer (Krankenkassen, Rentenversicherungsträger) sowie für Krankenpflegekräfte und Mitarbeitende, die in anderen Bereichen des Gesundheitswesens in der Betreuung von Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen tätig sind.

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM), die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) und die Gesellschaft für Transitionsmedizin e.V. (GfTM) wurden 2022 zur Mitarbeit eingeladen, haben jedoch eine Beteiligung abgesagt. Dennoch halten wir die Leitlinie auch für Allgemeinmediziner, Transitionsmediziner und Gynäkologen für relevant.

1.6 Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

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

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

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

1.7 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften

- **Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM)**
  J. Menzel (Ingolstadt), M. Friedrich-Rust (Frankfurt am Main)
- **Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV)**
  J. M. Werner (Regensburg)
- **Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren e.V. (DGE-BV)**

T. Weismüller (Berlin)

- **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)**
  M. Sebode (Hamburg), C. Sarrazin (Wiesbaden)
- **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)**
  U. Baumann (Hannover), A. Briem-Richter (Hamburg), P. Bufler (Berlin), C. Hudert (Berlin), E. Lainka (Essen), M. Melter (Regensburg), B. Rodeck (Osnabrück), S. Schulz-Jürgensen (Hamburg), E. Sturm (Tübingen)
- **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendchirurgie e.V. (DGKJCH)**
- **Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL)**
  R. Klein (Tübingen)
- **Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)/Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. (BDP)**
  P. Schirmacher (Heidelberg), B. K. Straub (Mainz)
- **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e.V. (DGRh)**
  W. J. Mayet (Sande)
- **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS)**
  H. Bantel (Hannover), C. Berg (Tübingen), U. Beuers (Amsterdam), T. Bruns (Aachen), G. Buescher (Hamburg), M. Demir (Berlin), L. Dold (Bonn), B. Engel (Hannover), F. Goeser (Troisdorf), J. Hartl (Hamburg), N. Heucke (Magdeburg), A. Hörning (Erlangen), L. Horst (Hamburg), V. Keitel-Anselmino (Magdeburg), M. Krawczyk (Essen), A. Kremer (Zürich), F. Lammert (Hannover), H. Lenzen (Hannover), U. Merle (Heidelberg), M. Peiseler (Berlin), C. Schramm (Hamburg), M. Sebode (Hamburg), M. Sterneck (Hamburg), C. Strassburg (Bonn), F. Tacke (Berlin), R. Taubert (Hannover), C. Weiler-Normann (Hamburg)
- **Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für Medizinische Radiologie e.V. (DRG)**
  K. Ringe (Hannover)
- **Deutsche Transplantationsgesellschaft e.V. (DTG)**
  C. P. Strassburg (Bonn), M. Melter (Regensburg)
- **Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)**
- **Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V. (GPGE)**
  U. Baumann (Hannover), A. Briem-Richter (Hamburg), P. Bufler (Berlin), C. Hudert (Berlin), C. Sokollik (Bern), N. Junge (Hannover), M. Melter (Regensburg), S. Schulz-Jürgensen (Hamburg), E. Sturm (Tübingen)
- **Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie e.V. (GPR)**
  J. Herrmann (Hamburg)

Im Rahmen des Einladungsverfahrens wurde mit dem Eiverständnis zur Mitarbeit die Zustimmung zur Regelung zur Sekundärverwertung der DGVS eingeholt.

Die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendchirurgie e.V. (DGKJCH) und die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH) waren nicht unmittelbar durch Vertreter an der Überarbeitung der

Leitlinie aktiv beteiligt. Sie haben jedoch die finale Version sorgfältig geprüft, freigegeben und unterstützen die Leitlinie ausdrücklich als verantwortliche Fachgesellschaften.

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM) wurde 2022 zur Mitarbeit an der Leitlinie eingeladen, konnte das Leitlinienvorhaben aber auf Grund personeller Engpässe nicht unterstützen. Auch die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) sowie die Gesellschaft für Transitionsmedizin e.V. (GfTM) sagten ihre Teilnahme an dem Leitlinienvorhaben ab.

1.8 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten

- **Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) e.V.**
  C. Mundlos (Berlin)
- **Deutsche Leberhilfe**
  I. van Thiel (Köln)
- **Arbeitskreis PSC der DCCV e.V.**
  S. In der Smitten (Berlin), F. Dannel (Berlin)
- **Verein Leberkrankes Kind e.V.**
  Berit Kunze-Hullmann (Essen)

Neben der Steuergruppe (*Tabelle 1*) wurden sechs Arbeitsgruppen (AGs) gebildet, die von zwei bis vier AG-Leitenden unterschiedlicher Fachrichtungen geleitet wurden (*Tabelle 2*). In den AGs arbeiteten neben Gastroenterologen, Chirurgen, Endoskopiker, Internisten, Kinder- und Jugendmediziner, Labormediziner, Pathologen, Radiologen, Rheumatologen und Transplantationsmediziner mit.

Tabelle 1: Steuergruppe

Name	Ort	Zuständigkeit
U. Baumann	Hannover	GPGE, DGKJ
P. Bufler	Berlin	GPGE, DGKJ
L. Dold	Bonn	DGVS
C. Hudert	Berlin	GPGE, DGKJ
M. Krawczyk	Essen	DGVS
F. Lammert	Hannover	DGVS
A. W. Lohse	Hamburg	DGVS
P. Lynen	Berlin	DGVS
C. Mundlos	Berlin	ACHSE
B. Rodeck	Osnabrück	DGKJ
C. Sarrazin	Wiesbaden	DGIM
C. Schramm	Hamburg	DGVS
S. Schulz-Jürgensen	Hamburg	GPGE, DGKJ

M. Sebode	Hamburg	DGIM, DGVS
C. P. Strassburg	Bonn	DGVS, DTG
E. Sturm	Tübingen	GPGE, DGKJ
F. Tacke	Berlin	DGVS
I. van Thiel	Köln	Deutsche Leberhilfe

Tabelle 2: Mitglieder der Leitliniengruppe

AG 1: Serologie, Pathologie und assoziierte Autoimmunerkrankungen	AG-Leitung	L. Dold, Bonn (DGVS) R. Klein, Tübingen (DGKL) P. Schirmacher, Heidelberg (DGP, BDP) C. Strassburg, Bonn (DGVS, DTG)
	AG-Mitglieder	F. Goeser, Bonn (DGVS) E. Lainka, Essen (DGKJ) W. Mayet, Sande (DGRh) B. Straub, Mainz (DGP, BDP) R. Taubert, Hannover (DGVS)
AG 2: Autoimmune Hepatitis (AIH)	AG-Leitung	U. Baumann, Hannover (GPGE, DGKJ) M. Sebode, Hamburg (DGIM, DGVS)
	AG-Mitglieder	A. Briem-Richter, Hamburg (GPGE, DGKJ) B. Engel, Hannover (DGVS) A. Hörning, Erlangen (DGVS) F. Tacke, Berlin (DGVS) R. Taubert, Hannover (DGVS) I. van Thiel, Köln (Deutsche Leberhilfe)
AG 3: Primär biliäre Cholangitis (PBC)	AG-Leitung	H. Bantel, Hannover (DGVS) A. Kremer, Zürich (DGVS)
	AG-Mitglieder	T. Bruns, Aachen (DGVS) J. Hartl, Hamburg (DGVS) U. Merle, Heidelberg (DGVS) I. van Thiel, Köln (Deutsche Leberhilfe)
AG 4: Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	AG-Leitung	V. Keitel-Anselmino, Magdeburg (DGVS) C. Schramm, Hamburg (DGVS)
	AG-Mitglieder	U. Beuers, Amsterdam (DGVS) G. Buescher, Hamburg (DGVS) P. Bufler, Berlin (GPGE, DGKJ) J. Herrmann, Hamburg (GPR) N. Heucke, Magdeburg (DGVS) S. In der Smitten, Berlin (PSC der DCCV) H. Lenzen, Hannover (DGVS)

		J. Menzel, Ingolstadt (DEGUM) K. Ringe, Hannover (DRG) C. Sokollik, Bern (GPGE) T. Weismüller, Berlin (DGE-BV)
AG 5: Autoimmune Lebererkrankungen während der Schwangerschaft	AG-Leitung	M. Demir, Berlin (DGVS) C. Weiler-Normann, Hamburg (DGVS)
	AG-Mitglieder	C. Berg, Tübingen (DGVS) C. Mundlos, Berlin (ACHSE) M. Peiseler, Berlin (DGVS)
AG 6: Lebertransplantation bei autoimmunen Lebererkrankungen	AG-Leitung	M. Melter, Regensburg (GPGE, DGKJ, DTG) M. Sterneck, Hamburg (DGVS)
	AG-Mitglieder	F. Dannel, Berlin (PSC der DCCV) M. Friedrich-Rust, Frankfurt am Main (DEGUM) N. Junge, Hannover (GPGE) J. M. Werner, Regensburg (DGAV)
AG übergreifend		L. Horst, Hamburg (DGVS) C. Hudert, Berlin (GPGE, DGKJ) M. Krawczyk, Essen (DGVS) B. Kunze-Hullmann, Griesheim (Verein Leberkrankes Kind) F. Lammert, Hannover (DGVS) P. Lynen, Berlin (DGVS) B. Rodeck, Osnabrück (DGKJ) C. Sarrazin, Wiesbaden (DGIM) S. Schulz-Jürgensen, Hamburg (GPGE, DGKJ) E. Sturm, Tübingen (GPGE, DGKJ)
Koordinierender		A. W. Lohse, Hamburg (DGVS)

2 Methodologisches Vorgehen

2.1 Grundlagen der Methodik

Schema der Evidenzbewertung

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

In der aktuellen Leitlinie überwiegt der Anteil konsensbasierter gegenüber dem Anteil evidenzbasierter Empfehlungen. Ein Teil der für seltene Erkrankungen relevanten Fragestellungen, insbesondere zu Definitionen und Therapiezielen, ist einer PICO-basierten Evidenzbewertung nur eingeschränkt zugänglich. Darüber hinaus ist die Evidenzlage zu diagnostischen und therapeutischen Fragestellungen häufig durch geringe Fallzahlen, fehlende Vergleichsstudien und methodische Limitationen gekennzeichnet. Somit konnte der standardmäßige Anspruch auf 50% evidenzbasierter Empfehlungen nicht erreicht werden.

Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Tabelle 3). Die Konsensstärke wurde gemäß *Tabelle 4* festgelegt.

Tabelle 3: Schema zur Graduierung von Empfehlungen

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

** Der Empfehlungsgrad sowie der Evidenzgrad werden nur bei evidenzbasierten Empfehlungen angegeben. Bei Expertenkonsensbasierten Empfehlungen erfolgt die Graduierung über soll/sollte/kann und über die in der Tabelle angegeben Beschreibung.*
***Negativ-Empfehlungen werden entsprechend sprachlich mit „nicht“ ausgedrückt*

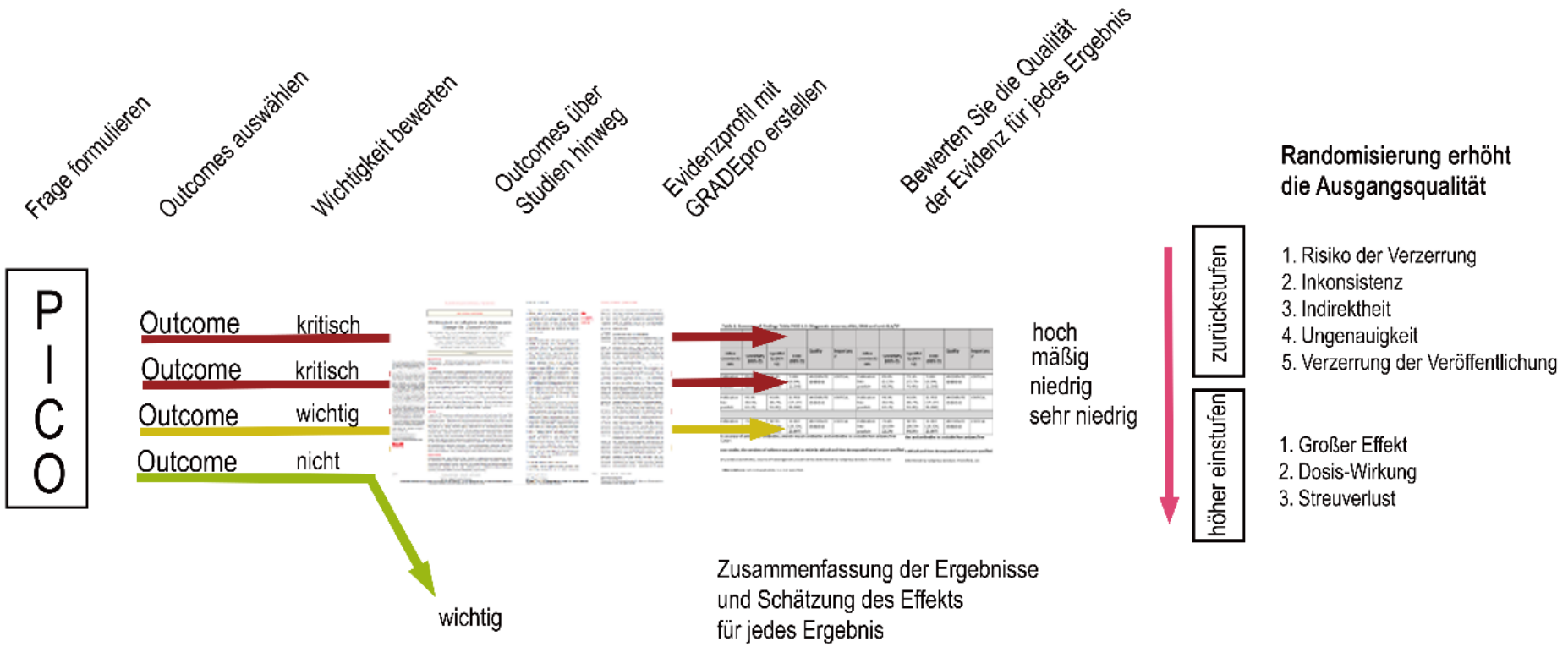


Abbildung 1: Methodik der internationalen GRADE Working Group (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [modifiziert Schünemann 2013][1]

Tabelle 4: Einteilung der Konsensstärke

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

Statements

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

Expertenkonsens

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

*Tabelle **3***.

2.2 Systematische Literaturrecherche

2.2.1 Formulierung von Schlüsselfragen

Zu Beginn der 2. Aktualisierung erfolgte eine Erhebung des Aktualisierungsbedarf für die bestehenden PICO-Fragen der Leitlinie. Hierbei wurde für die **PICO-Fragen 1.4, 2.5 und 2.7** aus Sicht der Leitliniengruppe neue Literatur erwartet. Für die verbleibenden PICO-Fragen wurde kein Aktualisierungsbedarf festgestellt. Zudem wurden im Rahmen der 2. Aktualisierung **zwei neue PICO-Fragen** formuliert.

Die PICO-Fragen sind im *Supplement (Kapitel 1)* aufgeführt.

2.2.2 Durchführung der Recherche

Die Aktualisierungsrecherchen wurden in der *Medline* Datenbank über die *PubMed* Suchoberfläche (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) sowie in der *Cochrane Library* (https://www.cochranelibrary.com/) durchgeführt.

Als Publikationszeitraum wurde für die Aktualisierungsrecherchen der Zeitpunkt der vorherigen Suche bis zum Zeitpunkt der Literaturrecherche angesetzt. Für die de-novo Recherchen wurde ein erweiterter Suchzeitraum angesetzt.

Die Literaturrecherchen erfolgten im Zeitraum zwischen dem 19. Juni 2025 und 07. Juli 2025.

Zudem hatten alle Arbeitsgruppen die Möglichkeit jederzeit zusätzlich Studien als Experten beigesteuerte Literatur einzureichen und bewerten zu lassen *(siehe auch Kapitel 2.4 Expertenbeigesteuerte Literatur)*.

Die detaillierten Darstellungen der Recherchen inkl. exakter Publikationszeiträume, Suchbegriffe und Trefferzahlen sind im *Supplement (Kapitel 2 + 3)* zur jeweiligen PICO-Frage dargestellt.

2.3 Auswahl der Evidenz

Die Literaturarbeit wurde über das Leitlinienportal der CGS durchgeführt. Die in den Suchen identifizierten Literaturstellen wurden nach dem Deduplizieren als Literatursammlungen für jede PICO-Frage im Leitlinienportal (https://www.guideline-service.de) hinterlegt.

Der Suchstring und die detaillierte Darstellung der Recherche sind im *Supplement (Kapitel 2 + 3)* dargestellt.

2.3.1 Ein- und Ausschlussgründe

Folgende generelle Ausschlussgründe wurden zur Auswahl herangezogen:

- Population entspricht nicht der PICO
- Intervention entspricht nicht der PICO
- Vergleichsgruppe entspricht nicht der PICO
- Outcomes nicht relevant
- Nicht die gesuchte Fragestellung
- Doppelpublikation oder aktuellere Publikation verfügbar
- Falsche Publikationssprache
- Falscher Publikationszeitraum
- Volltext nicht digital verfügbar
- Falscher Publikationstyp (Case Reports, narrative Reviews, Konferenzabstracts, Leitlinien, Studienregistereinträge)

2.3.2 Screening

Die Auswahl der Evidenz erfolgte durch ein mehrstufiges Screening im Leitlinienportal (https://www.guideline-service.de). Im ersten Schritt, dem Titel-Abstract Screening, wurden die Suchtreffer anhand der PICO-Vorgaben und der Ein- und Ausschlussgründe auf potenzielle Relevanz gesichtet. Die Auswahl wurde von geschulten Mitarbeiterinnen der CGS mit Unterstützung der Leitliniengruppe im Leitlinienportal durchgeführt.

Alle im Titel-Abstract-Screening als relevant für die jeweilige Fragestellung identifizierten Artikel wurden daraufhin als Volltext akquiriert.

Im zweiten Schritt des Screenings, dem sogenannten Volltext-Screening, wurden die Volltexte der ausgewählten Publikationen auf die Erfüllung der o. g. Ausschlussgründe überprüft. Die Auswahl wurde

ebenfalls von geschulten Mitarbeiterinnen des CGS im Leitlinienportal durchgeführt. Die Ergebnisse der Recherche und Auswahl wurde der Leitliniengruppe vorgelegt.

Die Teilschritte des Screenings sind im *Supplement (Kapitel 2 + 3)* zur jeweiligen Recherche grafisch als PRISMA Flussdiagramm dargestellt.

Die Literatursammlungen waren der Leitliniengruppe zu jedem Zeitpunkt zur Einsicht verfügbar.

2.4 Expertenbeigesteuerte Literatur

Zusätzlich und unabhängig von den Ergebnissen der systematischen Recherche wurden Literaturstellen von der Leitliniengruppe nominiert. Voraussetzung für die Berücksichtigung dieser Studien war die Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien der systematischen Literaturrecherche.

Diese Literaturstellen wurden in eine eigene Literatursammlung „Expertenbeigesteuerte Literatur“ aufgenommen und dann zu den entsprechenden Schlüsselfragen zugeordnet. In den GRADE Bewertungen wird ein Verweis gegeben, sofern ein Artikel im Rahmen der expertenbeigesteuerten Literatur aufgenommen wurde. Im Rahmen des 2. Updates wurde eine Literaturstelle von den Experten nominiert:

- Bolia, R., Goel, A., & Srivastava, A. (2021). Systematic Review and Meta-Analysis of Thiopurine Metabolite Levels and Biochemical Remission in Autoimmune Hepatitis. Therapeutic drug monitoring, 43(5), 609–616. https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000848 **(PICO 2.5)**

2.5 Bewertung der Evidenz

Nach Abschluss des Screeningprozesses wurden die eingeschlossenen Studien den jeweiligen Schlüsselfragen im Leitlinienportal zugeordnet und die Bewertung der Evidenz vorgenommen.

2.5.1 Methodische Bewertung der Übersichtsarbeiten mit AMSTAR II

Vor der GRADE-Bewertung erfolgte eine Beurteilung der Qualität der ausgewählten Übersichtsarbeiten mittels **AMSTAR II**[2].

Bei AMSTAR II handelt es sich um eine Checkliste zur Erfassung der Qualität von systematischen Reviews. Die Checkliste beinhaltet 16 Items, von welchen sieben als kritisch angesehen werden[2]:

- Protocol registered before commencement of the review (item 2)
- Adequacy of the literature search (item 4)
- Justification for excluding individual studies (item 7)
- Risk of bias from individual studies being included in the review (item 9)
- Appropriateness of meta-analytical methods (item 11)
- Consideration of risk of bias when interpreting the results of the review (item 13)
- Assessment of presence and likely impact of publication bias (item 15)

Aus der Bewertung der Items ergibt sich ein „Overall confidence in the results of the review“ anhand der folgenden Kriterien[2]:

- **High**
  No or one non-critical weakness: the systematic review provides an accurate and comprehensive summary of the results of the available studies that address the question of interest
- **Moderate**
  *More than one non-critical weakness**: the systematic review has more than one weakness but no critical flaws. It may provide an accurate summary of the results of the available studies that were included in the review
- **Low**
  One critical flaw with or without non-critical weaknesses: the review has a critical flaw and may not provide an accurate and comprehensive summary of the available studies that address the question of interest
- **Critically low**
  More than one critical flaw with or without non-critical weaknesses: the review has more than one critical flaw and should not be relied on to provide an accurate and comprehensive summary of the available studies

*Multiple non-critical weaknesses may diminish confidence in the review and it may be appropriate to move the overall appraisal down from moderate to low confidence

Bei der Bewertung mit AMSTAR II ergab sich die Problematik, dass die Mehrheit der Studien als geringe oder sehr geringe Qualität eingestuft wurde. Dies ließ sich mehrheitlich auf die Items 2 und 7 der Checkliste zurückführen, welche in den zu bewertenden Übersichtsarbeiten oftmals nicht erfüllt waren. In Absprache mit der Koordination wurde sich für dieses Leitlinienprojekt darauf geeinigt, diese Items als „non-critical“ einzustufen, da diese in erster Linie formelle Aspekte darstellen und aus klinischer Perspektive die Qualität der Ergebnisse nicht beeinträchtigen.

Die Ergebnisse der AMSTAR II Bewertungen sind in den *Evidenztabellen* zusammengefasst.

2.5.2 Risk-of-Bias Bewertung der Einzelstudien

Vor der GRADE Bewertung der Einzelstudien fand eine Risk-of-Bias Bewertung statt. Hierfür fand für randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) das **Risk-of-Bias (RoB) Tool** der Cochrane Collaboration[3] Anwendung. Das RoB-Tool stellt ein Instrument zur Bewertung des Verzerrungspotenzials in RCTs dar und setzt sich aus sieben Domänen zusammen:

- Generierung der Randomisierungssequenz
- Verdeckte Gruppenzuteilung
- Verblindung von Teilnehmenden und Studienpersonal
- Verblindung der Endpunkterhebung
- Unvollständige Daten zu Endpunkten
- Selektives Berichten

- Andere Ursachen für Bias

Für jede der Domänen erfolgt eine Beurteilung mit „Geringes Risiko für Bias“, „Hohes Risiko für Bias“ oder „Unklares Risiko für Bias“.

Abschließend erfolgte eine Gesamtbewertung. Hierbei wurde eine Studie mit einem unklaren Bias-Risiko bewertet, wenn mindestens drei der sieben Domänen ein unklares Bias-Risiko aufwiesen. Eine Studie wurde mit einem hohen Bias-Risiko bewertet, wenn eine Domäne ein hohes Bias Risiko aufwies.

Die Ergebnisse der RoB-Bewertungen sind in den *Evidenztabellen* zusammengefasst.

Zur Erfassung des Bias-Risikos fand in Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien die **New-Castle Ottawa Scale (NOS)**[4] Anwendung.

NOS ist ein Instrument zur Erfassung der Qualität von nicht-randomisierten Studien. Es umfasst ein „Sternesystem“, bei dem die vorliegende Studie anhand von drei Domänen beurteilt wird: Auswahl der Studiengruppen (Selection Domain), Vergleichbarkeit der Gruppen (Comparability Domain) sowie Erfassung der Exposition von Interesse (bei Kohortenstudien) oder bei Fall-Kontroll-Studien Erfassung des Outcomes von Interesse (Outcome/Exposure Domain). Für die Outcome Domain Punkt 3 “Adequacy of follow up of cohorts” wurde festgelegt, dass ≥ 10 % Loss to follow up kritisch sind.

Sowohl für Kohortenstudien als auch für Fall-Kontroll-Studien ist eine maximale Anzahl von neun Sternen möglich. Für diese Leitlinie wurde ein hohes Bias-Risiko festgestellt, wenn eines der nachfolgenden Szenarien festgestellt wurde:

- 0 oder 1 Stern in der Selection Domain
- 0 Sterne in der Comparability Domain
- 0 oder 1 Stern in der Outcome/Exposure Domain

Dieses Vorgehen orientiert sich an dem Vorschlag der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)[5] zur Konvertierung der NOS in die AHRQ-Standards (good, fair and poor).

Zur Einschätzung der Qualität von Diagnostic Accuracy Studien fand das **QUADAS-2 Tool**[6] Anwendung. Das QUADAS-2 Tool umfasst sieben Fragestellungen in den vier Domänen patient selection, index text, reference standard sowie flow and timing.

Es erfolgte keine abschließende Bewertung bzw. Abwertung. Sofern ein Bias-Risiko für eine der sieben Fragen festgestellt wurde, so wurde dies im Notes Bereich der Evidenztabellen entsprechend dokumentiert.

Zur Einschätzung der Qualität von Case Series wurde **die Checkliste des Joanna Briggs Instituts (JBI)** für Case Series[7] angewendet. Die Checkliste umfasst zehn Fragestellungen mit ja, nein, unklar/trifft nicht zu Optionen. Es erfolgte keine abschließende Bewertung bzw. Abwertung. Sofern ein

Bias-Risiko für eine der zehn Fragen vorlag, wurde dieses entsprechend im Notes Bereich der Evidenztabellen angemerkt.

2.5.3 GRADE-Bewertung und Erstellung der SOF-Tabellen

Im Anschluss an die AMSTAR II Bewertung der Übersichtsarbeiten bzw. die RoB-Bewertung der Einzelstudien erfolgte die GRADE Bewertung.

Die in den systematischen Reviews inkludierte Evidenz wurde hierbei für jeden Ergebnisparameter über alle Einzelstudien hinweg beurteilt.

Die Evidenz der recherchierten Einzelstudien wurde ebenfalls für jeden Ergebnisparameter über alle Einzelstudien hinweg beurteilt.

Nach dem GRADE Ansatz beginnen RCTs sowie Diagnostic Accuracy Studies zunächst mit einer hohen Qualität und Beobachtungsstudien werden zunächst als niedrige Qualität eingestuft. Zudem können fünf Faktoren dazu führen, dass die Qualitätsbewertung weiter herabgestuft wird:

- RoB der Einzelstudien
- Inkonsistenz der Ergebnisse
- Indirekte Evidenz
- Unpräzise Ergebnisse
- Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Publikationsbias

In der nachfolgenden Tabelle werden die Faktoren, die in dieser Leitlinie zu einem Herabstufen der Evidenz geführt haben, näher dargestellt/charakterisiert.

Tabelle 5: Herabstufung der Evidenz

Kriterium	Herabstufung der Evidenz
Risk of Bias der Einzelstudien	Die endpunktbezogene studienübergreifende Bewertung der Studienlimitationen erfolgt unter Berücksichtigung des Einflusses der einzelnen Studien auf die Effektschätzung für jeden Endpunkt. Verwendung von Checklisten zur Erfassung der Studienlimitationen: Cochrane Risk-of-Bias (RoB) Tool für RCTs, New-Castle Ottawa Scale (NOS) für Kohorten- und Fall-Kontrollstudien, JBI Checklist für Case Series, QUADAS-2 Tool für Diagnostic Accuracy Studien Herabstufen um -1 schwerwiegendes Bias-Risiko -2 sehr schwerwiegendes Bias-Risiko
Inkonsistenz	Herabstufung erfolgte nur bei nicht-erklärbarer Heterogenität

	Sofern für einen definierten Endpunkt Ergebnisse nur aus einer Studie vorliegen, kommt die Bewertung der Inkonsistenz für diesen Endpunkt nicht zur Anwendung. Meta-Analysen: Orientierung am Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0[8] • 0 % to 40 %: might not be important • 30 % to 60 %: may represent moderate heterogeneity • 50 % to 90 %: may represent substantial heterogeneity • 75 % to 100 %: considerable heterogeneity. -1 schwerwiegende Inkonsistenz -2 sehr schwerwiegende Inkonsistenz Einzelstudien: Es wurde geprüft, ob die beobachteten Effekte bzw. Ergebnisse der verschiedenen identifizierten Einzelstudien in ähnliche Richtungen zeigen, oder ob eine bedeutsame, nicht erklärbare Heterogenität zwischen den Studien sichtbar ist. War dies der Fall, wurde im Einzelfall entschieden, ob eine Abwertung aufgrund von Heterogenität erforderlich ist oder die Heterogenität durch Unterschiede in der Population, Intervention, Outcomes oder Studienqualität erklärbar ist.
Indirekte Evidenz	Orientierung an den PICO-Fragen -1 schwerwiegende Indirektheit -2 sehr schwerwiegende Indirektheit
Unpräzise Ergebnisse	Bei ausreichender Patienten- bzw. Teilnehmerzahl wird regelhaft nicht abgewertet, wenn das KI eines Effekts (relativ oder absolut im Fall binärer Daten bzw. MWD oder SMD im Fall stetiger Daten) einen signifikanten Unterschied anzeigt. Herabstufung bei • Konfidenzintervall, welches sowohl einen mittelgroßen Effekt als auch den Nulleffekt einschließt. Bei binären Daten wird unter einem mittelgroßen Effekt eine Halbierung oder eine Verdopplung (0,5 oder 2) des relativen Effekts verstanden. Bei stetigen Daten wird von einem mittelgroßen Effekt ausgegangen, wenn das KI für eine SMD die Grenze −0,5 oder 0,5 umfasst. • Sehr kleine Fallzahlen (klinische Einschätzung entscheidend) -1 schwerwiegende unpräzise Ergebnisse -2 sehr schwerwiegende unpräzise Ergebnisse

Publication Bias	Eine Bewertung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Publication Bias erfolgte bei Meta-Analysen erst ab mindestens zehn eingeschlossenen Studien -1 wahrscheinlich Für Einzelstudien wurde keine Analyse auf Publication Bias durchgeführt.

Diese fünf Domänen sind in den Summary-of-Findings Tabellen mit den jeweiligen Begründungen zur Entscheidung für oder gegen ein Herabstufen dargestellt.

Zudem kann die Qualitätsbewertung aufgrund der nachfolgenden drei Faktoren heraufgestuft werden (sofern zuvor keine Abwertung erfolgt ist):

- Große, konsistente Effekte
- Dosis-Wirkungs-Beziehung
- Confounder, die den Effekt wahrscheinlich reduziert haben

Am Ende der Bewertung wurde die Qualität der Evidenz für jedes Outcome als HOCH (HIGH), MODERAT (MODERATE), NIEDRIG (LOW) oder SEHR NIEDRIG (VERY LOW) beschrieben (siehe *Abbildung 2*). Die Beurteilung der Qualität wurde studienübergreifend für jeden kritischen Endpunkt vorgenommen und kann sich je nach Endpunkt unterscheiden.

Quality	Symbol	Interpretation
High	⊕⊕⊕⊕	We are **very** confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	⊕⊕⊕O	We are **moderately** confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	⊕⊕OO	Our confidence in the effect estimate is **limited**: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low	⊕OOO	We have **very little** confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Abbildung 2: GRADE – Qualität der Evidenz[1]

Bereits bestehende GRADE Bewertungen der Autoren von Übersichtsarbeiten wurden nach vorheriger Prüfung übernommen und für diese Leitlinie aufgearbeitet.

Zum Schluss wurden die GRADE Bewertungen der Übersichtsarbeiten und der recherchierten Einzelstudien für die einzelnen PICO-Fragen zu einer gemeinsamen, übergreifenden GRADE Bewertung narrativ in einem gemeinsamen Dokument zusammengefasst. Sofern neue Evidenz für einen Endpunkt im

Rahmen der Updaterecherche hinzukam, wurde diese Evidenz in die bestehende GRADE Bewertung inkludiert und die Bewertung im Kontext der neuen Evidenz angepasst. Die im Rahmen des Updates neu eingepflegte Evidenz wurde farblich in blau hervorgehoben.

Die zusammengefassten narrativen GRADE Bewertungen inklusive der Summary-of-Findings Tabellen der Übersichtsarbeiten sowie der Einzelstudien sind im *Supplement (Kapitel 4)* beigefügt.

2.5.4 Erstellung von Evidenztabellen

Aus allen eingeschlossenen Übersichtsarbeiten und Einzelstudien wurden nach der Bewertung die wichtigsten Daten extrahiert. Diese beinhalten eine Beschreibung der Population, Intervention/Exposure, Endpunkte, Resultate inklusive Zahlenwerte und Konklusion der Autoren. Zudem wurden bei Übersichtsarbeiten die Ergebnisse der AMSTAR II Bewertung sowie der GRADE Summary-of-Findings Tabellen kurz dargestellt. Bei den Einzelstudien finden sich ebenfalls die Ergebnisse der RoB- bzw. der NOS-, QUADAS- oder JBI-Bewertung wieder.

Diese Daten sind in Form von Evidenztabellen geordnet im Leitlinienportal zusammengefasst.

Die im Rahmen des Updates erstellten Evidenztabellen sind im *Supplement (Kapitel 5)* zu den jeweiligen PICO-Schlüsselfragen dargestellt. Ebenfalls wurden Inhaltsverzeichnisse zu den Evidenztabellen erstellt. Diese beinhalten eine Auflistung der Literaturstellen der zugeordneten Literatur und die Angabe des Studientypes. Die Evidenztabellen der initialen Erstellung der Leitlinie sowie des 1. Updates sind ebenfalls dem *Supplement* zu entnehmen.

2.6 Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

Auf Grundlage der Empfehlungen der vorhergehenden Version der Leitlinie erfolgte eine Bedarfsanalyse für die Literaturrecherche. Dazu wurde im Rahmen eines E-Mail-Umlaufverfahrens in den AGs abgestimmt bei welchen PICO-Fragen mit neuer Literatur seit der letzten Recherche zu rechnen war und ob es ggf. auch einen Bedarf nach neuen PICO-Fragen gab.

Diese Maßnahme diente der besseren Planbarkeit der Aktualisierung der Literaturrecherche und einer Priorisierung der zu überarbeitenden PICO-Fragen, da insgesamt keine Vorerfahrung bestand, in welchem Umfang mit neuer Literatur für seltene Erkrankungen innerhalb eines Jahres im Sinne einer Living Guideline zu rechnen war.

Die Bedarfsanalyse ergab, dass für drei PICO-Fragen (1.4, 2.5 und 2.7) eine Aktualisierung der Literaturrecherche erforderlich war. Zudem wurden im Rahmen dieser Aktualisierung zwei neue PICO-Fragen formuliert.

Auf Grundlage der Update- bzw. *De-Novo*-Recherche (einschließlich Auswahl und Bewertung der Evidenz) aller fünf PICO-Fragen wurden die Empfehlungen und Hintergrundtexte durch die Arbeitsgruppen überarbeitet. Die Graduierung der Empfehlungen erfolgte über die Formulierung soll, sollte, kann und den Empfehlungsgraden A, B, 0 *(*

*Tabelle **3** + 4)*.

Anschließend wurden alle Empfehlungen – auch die Empfehlungen, die unverändert aus der ersten Version der Leitlinie übernommen wurden (entsprechend mit „geprüft 2026“ gekennzeichnet) – in einem zehn Tage andauernden Delphiverfahren von allen Leitlinienmitarbeitenden mithilfe einer 3-stufigen Entscheidungsskala abgestimmt (ja, Enthaltung, nein). Durchgeführt wurde das Delphiverfahren online über das Leitlinienportal, auf dem alle Leitlinienmitarbeitenden jederzeit und anonym über einen persönlichen Account an der Abstimmung teilnehmen konnten. Zu Empfehlungen, die nicht mit „ja“ abgestimmt wurden, musste ein begründender Kommentar hinterlegt werden. Empfehlungen, die zu über 95 % mit „ja“ abgestimmt wurden, konnten bereits zu diesem Zeitpunkt verabschiedet werden.

Die Kommentare und Änderungsvorschläge der Delphirunde wurden von den Arbeitsgruppen und den Koordinierenden gesichtet. Eine Überarbeitung der Empfehlungen war nicht nötig.

Aufgrund des geringen Überarbeitungsbedarfs und der Ergebnisse der Delphi-Abstimmung bestand keine Notwendigkeit nach einer Konsensuskonferenz, da die drei Abstimmungen – **Empfehlung 3.2**, **Empfehlung 3.15** und die **allgemeine Abstimmung aller geprüften Empfehlungen –** jeweils mit einem starken Konsens und ohne inhaltliche Kommentare bereits in der Delphi Abstimmung verabschiedet werden konnten. Die Konsensstärke wurde gemäß *Tabelle 4* festgelegt.

Die Leitliniengruppe des Leitlinienmoduls „Autoimmune Lebererkrankungen“ (AILE) wurde jedoch zu der Konsensuskonferenz des Leitlinienmoduls „Genetisch-cholestatische Lebererkrankungen“ (GCS) eingeladen, da diese Konsensuskonferenz der Leitlinie GCS neben der Abstimmung der Empfehlungen auch als gemeinsames Abschlussmeeting fungierte.

Im Anschluss erfolgte die finale Überarbeitung der Hintergrundtexte durch die Arbeitsgruppen und die redaktionelle Zusammenstellung der Leitlinie.

2.7 Zeitplan

Januar 2021	Anmeldung bei der AWMF
Januar 2021	Beauftragung der Koordinierenden durch die DGVS
März 2022	Einladung der zu beteiligenden Fachgesellschaften und Experten
22. April 2022	Kickoff-Treffen (online)
Mai 2025 – September 2025	Bedarfsanalyse, Erstellung PICO-Fragen, Systematische Recherche, Screening und Bewertung der Evidenz
Oktober 2025	Erstellung/Überarbeitung der Empfehlungen und Hintergrundtexte
03. November 2025 – 13. November 2025	Delphi-Verfahren
13. November 2025 – 19. November 2025	Sichtung der Abstimmungsergebnisse und Kommentare des Delphi-Verfahrens
November 2025 – Februar 2026	Erstellung Gesamtmanuskript

März 2026	Freigabeverfahren

3 Externe Begutachtung und Verabschiedung

3.1 Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen

Öffentliche Konsultation

Die Konsultationsfassung wurde für ca. 2 Wochen vom 05. März 2026 bis 22. März 2026 der Fachöffentlichkeit zur Kommentierung auf der DGVS Website und bei der AWMF zur Verfügung gestellt. Über den DGVS Newsletter wurde um Kommentierung gebeten. Alle eingegangenen Kommentare bzw. Änderungsvorschläge sowie deren Umgang sind *Tabelle 6* zu entnehmen.

Verabschiedung

Die Leitlinie wurde von den Vorständen aller beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen begutachtet, formal zugestimmt und verabschiedet.

Tabelle 6: Änderungsvorschläge zur Konsultationsfassung

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung/Kommentare	Begründung (mit Literaturangaben)	Änderung aufgrund der eingegangenen Kommentare
Kommentare: Koordinierende AG 3, Prof. Dr. med. Heike Bantel & Prof. Dr. Dr. med. Andreas Kremer				
3.5 Therapie der PBC Hintergrundtext zu Empfehlung 3.10 S. 75	Es wurde jedoch ein erhöhtes Frakturrisiko unter Elafibranor (6% der Fälle) und Seladelpar (4% der Fälle) gegenüber in den jeweiligen Placebo-Kohorten (0% der Fälle) beobachtet, weshalb auf ein erforderliches Monitoring der Knochendichte und ggfs. eine Therapie entsprechend der Empfehlung der DVO hingewiesen wird[202].	Umformulierung und Ergänzung der Literaturstellen 465 und 466: Es wurde jedoch ein erhöhtes Frakturrisiko unter Elafibranor (6% der Fälle) und Seladelpar (4% der Fälle) gegenüber in den jeweiligen Placebo-Kohorten (0% der Fälle) beobachtet, welches in Post-Hoc Analysen auf ein Ungleichgewicht der Osteoporose-Raten mit erhöhter Häufigkeit in den Verumgruppen zurückgeführt wurde[465, 466]. Es wird daher auf ein erforderliches Monitoring der Knochendichte und ggfs. eine Therapie entsprechend der Empfehlung der DVO hingewiesen[202].	/	Keine Änderung des Textabschnitts und keine Ergänzung der Literaturstellen 465 und 466 aufgrund des Publikationszeitraums.
3.5 Therapie der PBC Hintergrundtext zu Empfehlung 3.12 S. 77	In der BEZURSO-Studie[457] war unter Bezafibrat ein Kreatininanstieg in 5% der Fälle und ein Transaminasenanstieg > 5fach des oberen Normbereichs in 6% der Fälle zu verzeichnen.	Text-Korrektur: In der BEZURSO-Studie[457] war unter Bezafibrat ein Kreatininanstieg um 5% und ein Transaminasenanstieg > 5fach des oberen Normbereichs in 6% der Fälle zu verzeichnen.	/	Änderung des Textabschnitts und Ergänzung der Literaturstelle 476 wie folgt: In der BEZURSO-Studie[458] war unter Bezafibrat ein Kreatininanstieg um 5% zu verzeichnen, der über den Beobachtungszeitraum aber stabil blieb. Ein Transaminasenanstieg > 5fach des oberen Normbereiches war in 6% der Fälle (3 von 50 Patienten) unter Bezafibrat und in 2% (ein Patient) in der Place-bogruppe zu verzeichnen. In großen, nationalen Real-World-Kohorten sind unter

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung/Kommentare	Begründung (mit Literaturangaben)	Änderung aufgrund der eingegangenen Kommentare
				Bezafibrat-Anwendung ALT- und Bilirubin-Anstiege bis 10% und Therapieabbrüche bis 25% beschrieben[476].
3.5 Therapie der PBC Hintergrundtext zu Empfehlung 3.12 S. 77	Dagegen verbesserte der IBAT-Inhibitor Linerixibat in einer Phase-3 Studie signifikant den Pruritus bei PBC im Vergleich zu Placebo (GSK Pressemitteilung 08. Mai 2025)[481]. Auch der IBAT-Inhibitor Volixibat führte in einer Interimanalyse der Phase-2b Studie zu einer signifikanten Juckreizreduktion im Vergleich zu Placebo (Mirum Pressemitteilung 9. Mai 2025)[482].	Austausch der Literaturstelle 482 durch: Hirschfield GM et al. Linerixibat in patients with primary biliary cholangitis and cholestatic pruritus (GLISTEN): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2026;11(1):22-33. PMID: 41173016	/	Kein Austausch der Literaturstelle 482 und zusätzlich Streichung der Literaturstelle 481 aufgrund des Publikationszeitraums.

3.2 Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte redaktionell unabhängig.

Die Leitlinie wurde durch den Innovationsfonds des G-BA gefördert. Finanziert mit Personalmitteln wurde das Leitliniensekretariat der DGVS, die Konsortialadministration am UKE sowie ein ärztlicher Mitarbeiter des UKE für die methodische Unterstützung des Leitlinienprozesses. Weiter wurden die Nutzung des Leitlinienportals, das Kickoff-Treffen und die Online-Konsensuskonferenz finanziert. Zudem wurde mit der CGS Group ein externer Dienstleister zur Unterstützung der Literaturrecherche finanziert. Eine weitere finanzielle Beteiligung erfolgte nicht. Mandatstragende und Experten arbeiteten ausschließlich ehrenamtlich.

3.3 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Rahmen des Updates im Einklang mit dem AWMF-Regelwerk zum Umgang mit Interessenskonflikten aktualisierten die Teilnehmenden im November 2025 ihre Erklärungen auf dem entsprechenden AWMF-Formular (Formblatt 2018). Die Interessenkonflikte wurden von Herrn Dr. Sebode (Leitung Modul AILE) gesichtet, gemäß den AWMF-Kriterien und des DGVS Weißpapiers als gering, moderat oder hoch bezüglich der einzelnen Empfehlungen kategorisiert und der Leitliniengruppe zur Verfügung gestellt. Für die Interessenerklärung von Herrn Dr. Sebode konnte, da keine Änderungen vorlagen, die Bewertung aus Version 3.0 übernommen werden. Diese war zuvor von Frau PD Dr. Lynen Jansen (externe methodische Beratung/Vertreterin des Konsortialpartners DGVS) und Frau Prof. Ina B. Kopp (AWMF) als neutralen Expertinnen vorgenommen worden.

Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit, bezahlte Autoren-/oder Co-Autorenschaft sowie Forschungsvorhaben/die Durchführung klinischer Studien wurden als geringe Interessenkonflikte gewertet und hatten keine Konsequenzen in Bezug auf die Abstimmungen. Aufgrund der erforderlichen fachlichen Expertise konnte eine Limitierung der Leitungsfunktion auf Basis der COI, mit Zustimmung der Leitliniengruppe, nicht in allen AGs umgesetzt werden. Protektive Faktoren gegenüber möglichen Verzerrungen – darunter insbesondere die Interdisziplinarität der Arbeitsgruppen – werden am Ende des Kapitels aufgeführt.

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

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

<u>2023 und 2024 wurden als Interessenkonflikt folgende Firmen identifiziert:</u>

- **Falk Pharma GmbH** als Hersteller des Präparats Ursodeoxycholsäure/UDCA als off-label Präparate zur Therapie der primär sklerosierenden Cholangitis

- **Intercept Pharmaceuticals Inc**. bzw. **Advanz Pharma Corp. Limited** als Hersteller bzw. europäischer Vertriebspartner des Präparats Obeticholsäure/OCA, das ab 2016 eine bedingte Zulassung als Zweitlinientherapie der primär biliären Cholangitis innehatte, und das 2024 einer Prüfung durch die europäische und US-amerikanische Arzneimittelagentur unterlag mit dem Resultat der Empfehlung des Widerrufs der Zulassung.

→ Das Präparat ist nicht mehr in den Empfehlungen enthalten

2025 wurden als Interessenkonflikt folgende Firmen identifiziert:

- **Ipsen Pharma GmbH** als Hersteller des Präparats Elafibranor zur Therapie der primär sklerosierenden Cholangitis
- **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG** als Hersteller eines sich in der Entwicklung befindlichen Präparats zur Therapie von Juckreiz
- **Gilead Sciences GmbH** als Hersteller eines sich in der Entwicklung befindlichen Präparats zur Zweitlinientherapie der primär biliären Cholangitis
- **Mirum Pharmaceuticals GmbH als Hersteller** als Hersteller eines Präparats zur Therapie von Juckreiz und eines sich in Entwicklung befindlichen Präparats zur Therapie der primär biliären Cholangitis und der primär sklerosierenden Cholangitis

Als hohe Interessenkonflikte wurden Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft) eingestuft, die zum Ausschluss bei der Abstimmung führten. Hohe Interessenkonflikte mit Bezug zur Leitlinie wurden nicht identifiziert.

Bei allen sechs Firmen wurde eine Berater- bzw. Gutachtertätigkeit sowie die Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) als moderater Interessenkonflikt eingestuft. Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeiten für die drei Firmen wurden dann als moderat eingestuft, wenn die damit zusammenhängenden Einnahmen als kritisch angesehen wurden.

Im Ergebnis wurden bei 18 Experten moderate Interessenkonflikte festgestellt.
Diese hatten jedoch keinen inhaltlich relevanten Bezug zu den modifizierten **Empfehlungen 3.2 und 3.15**. Bei der **Gesamtabstimmung aller geprüften Empfehlungen** wurde statistisch überprüft, ob und wie sich die Ergebnisse der Delphi-Abstimmung bei entsprechenden Enthaltungen verändern, mit dem Resultat, dass auch in der Abstimmung mit den Enthaltungen nicht vom Konsens abgewichen wurde (100% vs. 100%). Daher sind bei den Empfehlungen die Abstimmungsergebnisse mit allen Experten angegeben.

Wie bereits erläutert, war die ursprünglich vorgesehene Konsensuskonferenz als zweite Stufe der formalen Konsensbildung aufgrund des geringen Überarbeitungsbedarfs und der genannten Ergebnisse der Delphi-Abstimmung nicht mehr erforderlich. Die Abstimmungen erreichten bereits im Rahmen der Delphi-Runde ohne inhaltliche Kommentare einen starken Konsens.

Als schützende Faktoren vor Verzerrung werden darüber hinaus die interdisziplinäre, repräsentative Zusammensetzung der Leitliniengruppe und die öffentliche Konsultationsphase eingeschätzt. Die Beeinflussung durch Interessenkonflikte wurde weiter auch durch die Erstellung der interdisziplinären Arbeitsgruppen reduziert.

Die Interessenerklärungen aller Experten sind im *Anhang: Interessenerklärungen – Tabellarische Zusammenfassung* dargestellt.

4 Verbreitung und Implementierung

4.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie wird neben der Zeitschrift für Gastroenterologie auf den Homepages der DGVS (www.dgvs.de) und der AWMF (www.awmf.de) veröffentlicht. Eine englische Version der Leitlinie wird ebenfalls in der Zeitschrift für Gastroenterologie publiziert werden; diese befindet sich derzeit noch in Planung.

Kurzversionen

Nach Veröffentlichung der Leitlinie werden Kurzversionen erstellt, die sich zum einen an Ärzte, die Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen behandeln, und zum anderen an die Patienten selbst richten.

Die **Kurzversion für Ärzte** bündelt die wichtigsten praxisrelevanten Aspekte und Informationen zu Diagnostik, Management und klinischen Besonderheiten – klar aufbereitet und für den klinischen Alltag zusammengefasst:

- Übersichtliche Darstellung zentraler diagnostischer Schritte, klinischer Leitsymptome und therapeutischer Optionen
- Spezifische Hinweise zu Monitoring, Ernährungstherapie und klinischem Management
- Kompakte grafische Aufbereitung der Krankheitsmechanismen und klinischen Charakteristika

Für die **Kurzversion für Patienten** wurden alle Inhalte – darunter Empfehlungen, Hintergrundtexte und Algorithmen – in eine klar verständliche, laiengerechte Sprache übertragen und auf vier Seiten prägnant zusammengefasst. Ergänzend wurden anschauliche Grafiken eingesetzt, um die komplexen Krankheitsbilder sowie deren Unterschiede darzustellen.

Die Erstellung der Kurzversionen erfolgte durch Herrn Dr. Marcial Sebode und Herrn Prof. Ansgar W. Lohse im Auftrag der Leitliniengruppe. Patientenvertreterinnen und -vertreter waren kontinuierlich in den Entwicklungsprozess eingebunden und brachten ihre Perspektiven aktiv in die inhaltliche Ausarbeitung ein.

Die finalen Fassungen wurde sowohl von der Leitliniengruppe als auch von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen geprüft und anschließend formal verabschiedet.

Das Management der Interessenkonflikte erfolgte analog zum Verfahren der zugrunde liegenden Leitlinie (siehe *Kapitel 3.3*).

4.2 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist für maximal fünf Jahre gültig (die letzte inhaltliche Bearbeitung erfolgte am 23. April 2026: Gültigkeit bis 22. April 2031). Unterjährige Prüfungen zur Bewertung eines möglichen Aktualisierungsbedarfs sind geplant. Die Überarbeitung wird durch die Leitlinienbeauftragten der DGVS initiiert werden. Als Ansprechpartner steht Ihnen die DGVS Geschäftsstelle (leitlinien@dgvs.de) zur Verfügung.

Literaturverzeichnis

1. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013: The GRADE Working Group, 2013.
2. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ 2017;358:j4008.
3. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2011;343:d5928.
4. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (abgerufen am 06.03.2023).
5. Thresholds for converting the Newcastle-Ottawa scales to AHRQ standards (good, fair, and poor). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115843/bin/appe-fm3.pdf (abgerufen am 06.02.2023).
6. University of Bristol. QUADAS-2. https://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/projects/quadas/quadas-2/ (abgerufen am 06.03.2023).
7. The Joanna Briggs Institute. Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews Checklist for Case Series. https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Case_Series2017_0.pdf (abgerufen am 06.03.2023).
8. Higgins J, Thomas J, Chandler J, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

Anhang: Interessenerklärungen – Tabellarische Zusammenfassung

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

2 Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)

3 Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

4 Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

5 Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien: finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung vonseiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

6 Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz): Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

7 Indirekte Interessen: Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung

Stand November 2025

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
Prof. Dr. med. Bantel, Heike	Nein	Advanz Pharma, Ipsen Pharma , GSK, GLIEAD	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGVS, GASL, EASL, Klinische Tätigkeit: Hepatologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: "Aktuelle Hepatologie" (Fortbildungsveranstaltung der MHH)	**Moderat** <u>Themenbezug</u> Advisory Board: Ipsen Pharma GmbH, Gilead Sciences GmbH, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Intercept Pharmaceuticals Inc. bzw. Advanz Pharma Corp. Limited → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 <u>Konsequenz</u> Keine Konsequenz bei der Abstimmung, da kein inhaltlicher Bezug zu den modifizierten Empfehlungen Statistische Prüfung möglicher Veränderungen der Gesamtabstimmung aller geprüften Empfehlungen bei nachträglicher Enthaltung

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
Prof. Dr. Baumann, Ulrich	Mirum , Albireo/Ipsen	Mirum , Albireo/Ipsen , Alexion , Nestle	GMP Orphan , Astellas	Nein	Mirum , Albireo/Ipsen	Nein	Mitglied: President, European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition , Mitglied: Regional Coordinator, ERN TransplantChild, Wissenschaftliche Tätigkeit: Transplantationsmedizin, metabolische Lebererkrankungen, Klinische Tätigkeit: Päd Hepatologie	**Moderat** Themenbezug Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: Mirum Pharmaceuticals GmbH, Ipsen Pharma GmbH Advisory Board: Mirum Pharmaceuticals GmbH, Ipsen Pharma GmbH Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien: Mirum Pharmaceuticals GmbH, Ipsen Pharma GmbH → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 Konsequenz Keine Konsequenz bei der Abstimmung, da kein inhaltlicher Bezug zu den modifizierten Empfehlungen Statistische Prüfung möglicher Veränderungen der Gesamtabstimmung

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
								aller geprüften Empfehlungen bei nachträglicher Enthaltung
Prof. Dr. med. Berg, Christoph	MSD, Gilead, AbbVie, BMS, Intercept, Takeda, Ipsen	Takeda, Ipsen	MSD, Gilead, AbbVie, BMS, Intercept, Novartis, Ipsen	Takeda	Chiesi	Nein	Nein	**Moderat** <u>Themenbezug</u> Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: Gilead Sciences GmbH, Ipsen Pharma GmbH Advisory Board: Ipsen Pharma GmbH Vortrags-/oder Schulungstätigkeit: Gilead Sciences GmbH, Intercept Pharmaceuticals Inc. bzw. Advanz Pharma Corp. Limited, Ipsen Pharma GmbH → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 <u>Konsequenz</u> Keine Konsequenz bei der Abstimmung, da kein inhaltlicher Bezug zu den modifizierten

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
								Empfehlungen Statistische Prüfung möglicher Veränderungen der Gesamtabstimmung aller geprüften Empfehlungen bei nachträglicher Enthaltung
Prof. em. Dr. med. Beuers, Ulrich	Abacus	European Association for the Study of the Liver (EASL) Educational Councilor, Executive Committee Member and Governing Board Member , Wiss Beirat Friction-less Solution (1x, USA), Amgen (1x) Consulting , Behring (1x) Consulting Gene therapy	Zambon, Abacus, GSK PBC Patient information	Keinerlei personen bezogene Einnahmen (Mitglied in mehreren EASL Clinical Practice Guideline Committees)	Forschungsunterstützung durch staatliche Institutionen (ZonMW), Stiftungen (MLDS, Südafrikanische PSC-Patienten-stiftung). Keinerlei andere personenbezogene Einnahmen (Mitglied in EASL Clinical Practice Guideline Committees). Klinische Therapietudien werden durch AMR in Assoziation mit Amsterdam	Keinerlei Einnahmen (Mitglied in 3 EASL Clinical Practice Guideline Committees)	Mitglied: European Association for the Study of the Liver (EASL) Educational Councilor, Executive Committee Member and Governing Board Member 2018-2023, Wissenschaftliche Tätigkeit: Experimentelle und klinische Untersuchungen zu Pathogenese und Therapie Immunvermittelter und cholestatischer hepatobiliärer Krankheiten (H-index Google Scholar 97), Klinische Tätigkeit: Hepatologie, hepatobiliäre Erkrankungen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Organisation regionaler (Vorsitzender Hepatologie der Amsterdam University	**Gering** Themenbezug Vortrags-/oder Schulungstätigkeit: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 Konsequenz Keine Konsequenz bei der Abstimmung

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
					UMC transparent verwaltet.		Medical Centers) und europäischer (EASL Educational Councilor) Fortbildungen, Persönliche Beziehung: nein	
PD Dr. Briem-Richter, Andrea	Univar Solutions	Alexion, Univar Solutions	Univar Solutions, Orphalan	Nein	Alexion	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde (DGKJ), Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (GPGE), Wissenschaftliche Tätigkeit: pädiatrische Hepatologie, Klinische Tätigkeit: Pädiatrische Gastroenterologie und Hepatologie	**Keine**
Prof. Dr. med. Bruns, Tony	Nein	Intercept Pharma Deutschland GmbH. , Grifols, SOBI, Gilead, Novartis, EwiMed, smartydylivery	Falk Foundation, Abbvie, CSL Behring, Intercept Pharma Deutschland GmbH., Merck KGaA , Gilead, Gore, Advanz,	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitgliedschaften DGVS, DGIM, GASL, EASL, PBC Study Group, International Club of Ascites, EASL, Baveno. , Mitglied: DGVS: AG Vorsitz "Komplikationen der Leberzirrhose", Koordination Leitlinie Komplikationen der Leberzirrhose, Wissenschaftliche Tätigkeit: Komplikationen der Leberzirrhose, Portale	**Moderat** <u>Themenbezug</u> Advisory Board: Gilead Sciences GmbH, Intercept Pharmaceuticals Inc. bzw. Advanz Pharma Corp. Limited Vortrags-/oder Schulungstätigkeit: Falk Pharma GmbH, Gilead Sciences GmbH, Intercept

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
			Gilead				Hypertension, Aszites, Spontan-bakterielle Peritonitis, Transplantationsmedizin, Immunologie, PBC, Klinische Tätigkeit: Hepatologie, Transplantationsmedizin, Gastroenterologie, Infektiologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Kongressekretär DGVS	Pharmaceuticals Inc. bzw. Advanz Pharma Corp. Limited → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 <u>Konsequenz</u> Keine Konsequenz bei der Abstimmung, da kein inhaltlicher Bezug zu den modifizierten Empfehlungen Statistische Prüfung möglicher Veränderungen der Gesamtabstimmung aller geprüften Empfehlungen bei nachträglicher Enthaltung
Dr.med. Buescher, Gustav	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	**Keine**
Prof. Dr. Bufler, Philip	DFG, Wissenschaftliche, peer-reviewed Zeitschriften, Österreichis	Promethera, Univar, Ipsen/Albireo, Mirum, Orphalan, Amgen, Dr. Falk	AbbVie, Nutricia, DGVS Fortbildung Hepatologie und Gastroenter	Verschiedene Autor/Coautorenschaften wissenschaftlicher	Beteiligung an verschiedenen klinischen Studien, Unrestricted research grant Fa. Ipsen,	keine	Mitglied: Mitgliedschaft in Fachgesellschaften: GPGE, DGKJ, ESPGHAN, Wissenschaftliche Tätigkeit: Immunologie Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	**Moderat** <u>Themenbezug</u> Advisory Board: Ipsen Pharma GmbH, Mirum Pharmaceuticals GmbH, Falk Pharma

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
	cher Nationalfond	GmbH	ologie, Alexion	Beiträge	Unrestricted research grant Fa. Mirum		Pädiatrische Gastroenterologie Experimentelle Hepatologie, Klinische Tätigkeit: Pädiatrische Gastroenterologie und Hepatologie einschl. Lebertransplantation, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Regelmäßige Fortbildungsveranstaltung für Berliner Kinderärzte und Kindergastroenterologen, Persönliche Beziehung: keine	GmbH → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 <u>Konsequenz</u> Keine Konsequenz bei der Abstimmung, da kein inhaltlicher Bezug zu den modifizierten Empfehlungen Statistische Prüfung möglicher Veränderungen der Gesamtabstimmung aller geprüften Empfehlungen bei nachträglicher Enthaltung
Dr. Dannel, Frank	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DCCV e.V. Arbeitskreis PSC	**Keine**
Prof. Dr. med. Demir, Münevver	Sanofi/Opella, Boehringer Ingelheim	Gilead, Gilead, GSK, Boehringer Ingelheim, Ipsen, AstraZeneca, Sanofi/Opella	Abbvie, Ipsen, Gilead, Advanz, Astra Zeneca, Doctorflix, Falk, Merz, Madrigal, Sanofi/Opel	Nein	Echosens	Nein	Mitglied: DGVS, EASL, GASL, DGIM; GGHBB jeweils Mitgliedschaft Mitarbeit NAFLD LL 2015 und 2020/2023/2025, Mitarbeit LL Phagentherapie 2023-2025, Mitarbeit LL seltene Lebererkrankungen (LeiSe) seit 2024; Mitarbeit LL	**Moderat** <u>Themenbezug</u> Advisory Board: Ipsen Pharma GmbH, Gilead Sciences GmbH, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Vortrags-/oder

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
			la, NovoNordisk, Jörg Eickeler; Beratung, Organisation, Veranstaltung, HepAkademie, IMD Institut für Medzinische Diagnostik Berlin, Boehringer Ingelheim, StreamedUp				Komplikationen der Leberzirrhose 2024-..., Wissenschaftliche Tätigkeit: MASLD, nicht-invasive Verfahren, HCC, Míkrobiom, Klinische Tätigkeit: Hepatologie inkl. Lebertransplantation	Schulungstätigkeit: Falk Pharma GmbH, Ipsen Pharma GmbH, Gilead Sciences GmbH → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 <u>Konsequenz</u> Keine Konsequenz bei der Abstimmung, da kein inhaltlicher Bezug zu den modifizierten Empfehlungen Statistische Prüfung möglicher Veränderungen der Gesamtabstimmung aller geprüften Empfehlungen bei nachträglicher Enthaltung
PD Dr. Dold, Leona	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	**Keine**
Dr. Engel, Bastian	Nein	Nein	Falk Foundation, GHE e.V.	Nein	Else Kröner Fresenius Stiftung, MHH Förderstiftung Plus, Deutsche Forschungsgem	Nein	Mitglied: Co-Lead AIH Working Group Europäisches Referenznetzwerk Seltene Lebererkrankungen (ERN RARE-LIVER),	**Gering** <u>Themenbezug</u> Vortrags-/oder Schulungstätigkeit:

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
					einschaft, Falk Foundation, YAEL Foundation, GHE e.v.		Wissenschaftliche Tätigkeit: Autoimmunhepatitis, Diagnostik (Taubert, Engel et al., Hepatology, 2022; Engel, Diestelhorst et al., Hepatology International, 2024) , Klinische Tätigkeit: Aktuell FA Innere Medizin und Gastroenterologie. Schwerpunkte Lebertransplantation und Autoimmunhepatitis, zusätzlich Sonographie/Endoskopie	Falk Pharma GmbH → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 Konsequenz Keine Konsequenz bei der Abstimmung
Fischer, Nadine	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Nein, Wissenschaftliche Tätigkeit: Nein, Klinische Tätigkeit: Nein, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Nein, Persönliche Beziehung: Nein	**Keine**
Prof. Dr. med. Friedrich-Rust, Mireen	Nein	Nein	Samsung	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGVS, dge-bv, degum, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pentax Forschungsförderung einer Hygiene studie	**Keine**
Dr. med. Goeser,	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie,	**Keine**

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
Felix							Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Mitglied: Gesellschaft für Gastroenterologie in Nordrhein-Westfalen e.V., Wissenschaftliche Tätigkeit: Grundlagenforschung im Bereich der hepatologischen Immunologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Forschungsschwerpunkt der klinischen Anwendung des Fäkalen Mikrobiotatransfers (FMT), Wissenschaftliche Tätigkeit: Grundlagenforschung der Wirt-Mikrobiom-Interaktion im Kontext hepatologischer Krankheitsbilder, Wissenschaftliche Tätigkeit: Humanes intestinales Mikrobiom, Klinische Tätigkeit: Ambulante Betreeung hepatologischer und gastroenterologischer Patienten, Klinische Tätigkeit: Interventionelle	

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
							Endoskopie, Klinische Tätigkeit: Internistische Intensivmedizin, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Keine, Persönliche Beziehung: Keine	
Dr. Hartl, Johannes	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	**Keine**
PD Dr. med. Herrmann, Jochen	Nein	Nein	Schallware GmbH	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Gesellschaft für pädiatrische Radiologie (GPR), Wissenschaftsrat, Wissenschaftliche Tätigkeit: Deutsche Röntgengesellschaft, AG Kinderradiologie, AG Muskuloskeletale Radiologie, Klinische Tätigkeit: European Society of Pediatric Radiologie, Abdominal Taskforce	**Keine**
Dr. Heucke, Niklas	Nein	Nein	Nein	Springer Medizin Verlag GmbH, Thieme Group	DFG Deutsche Leberstiftung	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Wissenschaftliche Tätigkeit: Leberfunktion Lebersteifigkeit, Klinische	**Keine**

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
							Tätigkeit: Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie	
Dr. Hiekmann, Sonja	keine	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: keine	**Keine**
Dr. Horst, Ludwig Jess	Nein	Nein	Nein	FALK FOUNDATION E.V.	Nein	Nein	Nein	**Gering** <u>Themenbezug</u> Autoren-/Co-Autorenschaft: Falk Pharma GmbH → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 <u>Konsequenz</u> Keine Konsequenz bei der Abstimmung
Priv.-Doz. Dr. med. Hudert, Christian	Mirum Pharmaceuticals	Nein	Nein	Nein	BMBF	Nein	Mitglied: Mitglied ESPGHAN, GPGE, DGKJ, Wissenschaftliche Tätigkeit: Publikationen zur pädiatrischen MASLD, Klinische Tätigkeit: Schwerpunkt Kindergastroenterologie - und Hepatologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Oberärztliche	**Gering** <u>Themenbezug</u> Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: Mirum Pharmaceuticals GmbH → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
							Tätigkeit mit Ausbildung von Assistenzärzten und Fortbildungstätigkeit im Rahmen der Schwesternfortbildung oder akademischer Fortbildungen für Kinderärzte etc.	Konsequenz Keine Konsequenz bei der Abstimmung
Prof. Dr. med. Hörning, André	Sanofi	Danone, Ipsen, Mirum	Sanofi, Danone, Mirum	Ipsen, Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mandatstragender der GPGE für Leitlinie AWMF Gastroösophagealer Reflux der DGVS, im Speziellen der Teil zur EoE, Mitglied: Mandatstragender der DGVS für Leitlinie AWMF AILE, Wissenschaftliche Tätigkeit: basisimmunologische und klinische Forschung, Wissenschaftliche Tätigkeit: basisimmunologische Forschung bei CED und AIH, Klinische Tätigkeit: Gastroenterologie, Hepatologie, Endoskopie	**Moderat** Themenbezug Advisory Board: Ipsen Pharma GmbH, Mirum Pharmaceuticals GmbH Vortrags-/oder Schulungstätigkeit: Mirum Pharmaceuticals Autoren-/Co-Autorenschaft: Ipsen Pharma GmbH → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 Konsequenz Keine Konsequenz bei der Abstimmung, da kein inhaltlicher Bezug zu den modifizierten Empfehlungen

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
								Statistische Prüfung möglicher Veränderungen der Gesamtabstimmung aller geprüften Empfehlungen bei nachträglicher Enthaltung
Dr. phil. In der Smitten, Susanne	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Morbus Crohn / Colitis ulcerosa Vereinigung Bundesverband für chronisch entzündliche Erkrankungen des Verdauungstraktes (DCCV) e.V. Inselstraße 1 10179 Berlin Telefon: 030 – 2000 392 0 Telefax: 030 – 2000 392 87 Email: info(at)dccv.de , Wissenschaftliche Tätigkeit: Forschung über Hochschulen, Wissenschaftsforschung	**Keine**
Inselmann, Celia	keine	keine	keine	keine	keine	keine	Mitglied: keine, Wissenschaftliche Tätigkeit: keine, Klinische Tätigkeit: keine, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	**Keine**

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
Dr. Junge, Norman	Nein	Associate Editor JPGN	ESPGHAN, Orphalan, Sanofi	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: pädiatrische Hepatologie, Klinische Tätigkeit: pädiatrische Hepatologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: ESPGHAN Liver Transplant School	**Keine**
Prof. Dr. med. Keitel-Anselmino, Verena	keine	AstraZeneca, Mirum, Ipsen (Albireo), GSK, Falk	Falk, Albireo, Medupdate, CSL Behring, Gilead, Mirum, MSD, GSK	AstraZeneca, Mirum	BMG, Mirum, Boehringer, Falk	Aktien Ehemann, Madrigal, Eli Lilly, Aktienbesitz Ehemann	Mitglied: GASL, EASL, UEG, DKG, AASLD, Wissenschaftliche Tätigkeit: Hereditäre Lebererkrankungen, Cholestase, sekundäre MASH, Klinische Tätigkeit: Hepatologie - insbesondere Cholestase, hereditäre Lebererkrankungen, GI-Onkologie, NASH Genetik Endoskopie, Sonographie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Hepato Update - wissenschaftliche Leitung International Bile Acid Meeting, Persönliche Beziehung: nein	**Moderat** <u>Themenbezug</u> Advisory Board: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Ipsen Pharma GmbH, Mirum Pharmaceuticals GmbH, Falk Pharma GmbH Vortrags- oder Schulungstätigkeit: Falk Pharma GmbH, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Mirum Pharmaceuticals GmbH, Gilead Sciences GmbH Autoren-/Co-Autorenschaft: Mirum Pharmaceuticals GmbH

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
								Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien: Mirum Pharmaceuticals GmbH → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 <u>Konsequenz</u> Keine Konsequenz bei der Abstimmung, da kein inhaltlicher Bezug zu den modifizierten Empfehlungen Statistische Prüfung möglicher Veränderungen der Gesamtabstimmung aller geprüften Empfehlungen bei nachträglicher Enthaltung
Prof. Dr. med. Klein, Reinhild	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	Mitglied: European Association for the Study of the Liver, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Immunologie, Mitglied: International Autoimmune Hepatitis Group, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Immungenetik, Mitglied:	**Keine**

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
							Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Wissenschaftliche Tätigkeit: Autoimmunerkrankungen Klinische Immunologie, Klinische Tätigkeit: Autoimmunerkrankungen Klinische Immunologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: entfällt, Persönliche Beziehung: entfällt	
Prof. Dr. Kopp, Ina	Deutsche Akkreditierungsstelle (DAkkS), European Federation of Periodontology (EFP), British Society for Periodontology (BSP), European Society of Endotontology (ESE) , European Academy	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	EBM Frankfurt, Arbeitsgruppe des Instituts für Allgemeinmedizin am FB Medizin der Johann Goethe-Universität Frankfurt, Bundesverband der implantologisch tätigen Zahnarzte in Europa e.V.(BDIZ)	Nein	Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH), Bundesministerium für Gesundheit (BMG), Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) , Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Innovationsfonds, Bundesministerium für Bildung und Forschung	Keine	Mitglied: Lenkungsausschuss für das Leitlinienprogramm Onkologie von Deutscher Krebsgesellschaft, Deutscher Krebshilfe und AWMF (Mitglied), Mitglied: Ständige Kommission Leitlinien der AWMF (Stellv. Vorsitzende), Mitglied: Primary Contact im Auftrag der AWMF im Guidelines International Network , Mitglied: Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (Mitglied), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (Mitglied),	**Keine**

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
	for Childhood Disability (EACD) , European Association for Osseointegration (EAO), European Federation of Conservative Dentistry				(BMBF) , Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) , Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Innovationsfonds, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Innovationsfonds		Mitglied: Fachbeirat für das Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien von Bundesärztekammer, Kassenärztlicher Bundesvereinigung und AWMF (Mitglied), Mitglied: Mitglied, Kohorte 1: SCIANA-Health Leaders Network, gefördert von Robert Bosch Stiftung (D), Health Foundation, Careum Stiftung, Mitglied: Mitglied des Kuratoriums des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG), Mitglied: Ehrenmitglied, Deutsche Gesellschaft für Senologie , Mitglied: Mitglied, Board of Trustees des Guidelines International Network, Wissenschaftliche Tätigkeit: Leitlinien, Qualitätsmanagement, Versorgungsforschung, Digitalisierung und Künstliche Intelligenz in der Medizin, Klinische Tätigkeit: Keine, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Seminare Leitlinien der AWMF für	

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
							Leitlinienentwickler und das Curriculum Leitlinienberater, GIN-McMaster INGUIDE Training Program, Methoden-Workshops des Leitlinienprogramms Onkologie, Persönliche Beziehung: Keine	
Prof. Krawczyk, Marcin	Mirum Pharmaceuticals Germany GmbH , GSK	Nein	Gilead Sciences GmbH	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Co-Leiter der DGVS-Arbeitsgruppe „Seltene Lebererkrankungen“, Wissenschaftliche Tätigkeit: Genetik, seltene Lebererkrankungen, MASLD, Klinische Tätigkeit: Gastroenterologie, Hepatologie	**Moderat** <u>Themenbezug</u> Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Mirum Pharmaceuticals GmbH Vortrags-/oder Schulungstätigkeit: Gilead Sciences GmbH → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 <u>Konsequenz</u> Keine Konsequenz bei der Abstimmung, da kein inhaltlicher Bezug zu den modifizierten Empfehlungen Statistische Prüfung

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
								möglicher Veränderungen der Gesamtabstimmung aller geprüften Empfehlungen bei nachträglicher Enthaltung
Prof. Dr. med. Kremer, Andreas E.	Abbvie, Advanz, Alentis, AlphaSigma, AstraZeneca, Attovia, Avior, Bayer, Bristol Myers Squibb, Böhringer-Ingelheim, Curatis, CymaBay, Escient, Falk, Gilead, GSK, Guidepoint, Intercept, Ipsen, Novo Nordisk, Mirum, MSD, Myr,	Abbvie, Advanz, Alentis, AlphaSigma, AstraZeneca, Attovia, Avior, Bayer, Bristol Myers Squibb, Böhringer-Ingelheim, Curatis, CymaBay, Escient, Falk, Gilead, GSK, Guidepoint, Intercept, Ipsen, Novo Nordisk, Mirum, MSD, Myr, Roche, Takeda, Viofor	Abbvie, Advanz, AOP Orphan, Bayer, BMS, CMS, CymaBay, Eisai, Falk, Gilead, GSK, Intercept, Ipsen, Medscape, Newbridge, Novartis, Lilly, Mirum, MSD, Roche, Viofor, Zambon	CymaBay, Falk, Gilead, GSK, Intercept, Ipsen, Posteo	Gilead, Intercept, Roche	---	Mitglied: American Association for the Study of the Liver (AASLD, Mitglied), German Association for the Study of the Liver (GASL, Mitglied), Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS, Mandatsträger für S2k-Leitlinie Chronischer Pruritus), Berufsverband Gastroenterologie Deutschland (BVGD, Mitglied), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM, Mandatsträger für S2k-Leitlinie Chronischer Pruritus), International Forum for the Study of Itch (IFSI, Mitglied), European Association for the Study of the Liver (EASL, Mitglied und ILC-Gutachter),	**Moderat** <u>Themenbezug</u> Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: Intercept Pharmaceuticals Inc. bzw. Advanz Pharma Corp. Limited, Gilead Sciences GmbH, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Ipsen Pharma GmbH, Mirum Pharmaceuticals GmbH, Falk Pharma GmbH Advisory Board: Intercept Pharmaceuticals Inc. bzw. Advanz Pharma Corp. Limited, Gilead Sciences GmbH, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Ipsen Pharma GmbH, Mirum Pharmaceuticals

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
	Roche, Takeda, Viofor						Arbeitsgemeinschaft Pruritusforschung (AGP, Mitglied), Nederlandse Vereniging voor Hepatologie (NVH, Mitglied), Deutsche Leberstiftung (Mitglied), PBC Foundation (Council Member), Swiss HePa (Vorstand), Schweizer Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG, Mitglied), Swiss Transplant (Council Memeber), Swiss Association for the Study of the Liver (SASL, Mitglied, Vorstand) , Wissenschaftliche Tätigkeit: Autoimmune und cholestatische Lebererkrankungen, Leberfibrose, MASLD, HCC, HDV, extrahepatische Manifestationen von Lebererkrankungen: Pruritus, Fatigue; , Klinische Tätigkeit: Hepatologie und Gastroenterologie, Notfallmedizin, COVID-19, Isolationsstationen, Intensivmedizin, Transplantationshepatologie , Beteiligung an Fort-	GmbH Vortrags-/oder Schulungstätigkeit: Intercept Pharmaceuticals Inc. bzw. Advanz Pharma Corp. Limited, Gilead Sciences GmbH GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Ipsen Pharma GmbH, Mirum Pharmaceuticals GmbH, Falk Pharma GmbH Autoren-/Co-Autorenschaft: Intercept Pharmaceuticals Inc. bzw. Advanz Pharma Corp. Limited, Gilead Sciences GmbH, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Ipsen Pharma GmbH, Falk Pharma GmbH Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien: Gilead Sciences GmbH, Intercept Pharmaceuticals Inc. bzw. Advanz Pharma

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
							/Ausbildung: S3-Leitlinie autoimmune Lebererkrankungen; S3-Leitlinie genetische Cholestasesyndrome, S2k-Leitlinie chronischer Pruritus; S2k MASLD Leitlinie, S2k Ernährung bei Lebererkrankungen, Hepatologie in der Praxis, Erlangen; Interdisziplinäre Hepatologie, Nürnberg; SGG/SASL-Jahrestagung, Swiss Hepa Day, HEPCUP-EASL, HEPCUP-AASLD, FALK Experimental Hepatology Days 2023 / 2025,, Persönliche Beziehung: ---	Corp. Limited → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 <u>Konsequenz</u> Keine Konsequenz bei der Abstimmung, da kein inhaltlicher Bezug zu den modifizierten Empfehlungen Statistische Prüfung möglicher Veränderungen der Gesamtabstimmung aller geprüften Empfehlungen bei nachträglicher Enthaltung
Kunze-Hullmann, Berit	Nein, Nein	Nein	Albireo/Ipsen, Mirum,	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Verein Leberkrankes Kind	**Gering** <u>Themenbezug</u> Vortrags-/oder Schulungstätigkeit: Ipsen Pharma GmbH, Mirum Pharmaceuticals GmbH → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
								Konsequenz Keine Konsequenz bei der Abstimmung
Prof. Dr. Lainka, Elke	Nein	Mirum und Ipsen	Mirum und Ipsen , Alexion	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitgliedschaften DGKJ, GPGE, DTG, GKJR, API, DGVS, Viszeralmedizin NRW, Wissenschaftliche Tätigkeit: liver transplantation nonviral hepatitis acute liver failure autoinflammatory diseases autoimmune diseases, Klinische Tätigkeit: pediatric Gastroenterology pediatric Rheumatology Transplantation , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Endoskopie- und Hepatologieseminar der GPGE Akademie	**Moderat** Themenbezug Advisory Board: Ipsen Pharma GmbH, Mirum Pharmaceuticals GmbH Vortrags- und Schulungstätigkeit: Ipsen Pharma GmbH, Mirum Pharmaceuticals GmbH → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 Konsequenz Keine Konsequenz bei der Abstimmung, da kein inhaltlicher Bezug zu den modifizierten Empfehlungen Statistische Prüfung möglicher Veränderungen der Gesamtabstimmung aller geprüften Empfehlungen bei

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
								nachträglicher Enthaltung
Prof. Dr. med. Lammert, Frank	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: ´	**Keine**
PD Dr. Lenzen, Henrike	Micro-Tech Europe, Olympus Europa SE Co. KG	Takeda, Janssen-Cilag, Falk Pharma	Micro-Tech Europe, BMS/Pfizer, Olympus Europa SE Co. KG, DR. FALK PHARMA GMBH	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGVS, DGEBV, NDGG, ESGE, Wissenschaftliche Tätigkeit: Cholestatische Lebererkrankungen, CED, Endoskopie, Klinische Tätigkeit: Gastroenterologie, CED, Endoskopie	**Keine**
Prof. Dr. med. Lohse, Ansgar	Kezar Life Sciences, Servier, MSD, Fountain Healthcare Partners	Nein	Falk Foundation, Falk Foundation, Falk Foundation, Falk Foundation, Falk Foundation, Falk Foundation	Springer Nature	Deutsche Forschungsgemeinschaft, Deutsche Forschungsgemeinscahft, Deutsche Forschungsgemeinscahft, Bundesministerium für Bildung und Forschung, Gemeinsamer Bundesausschuss - Innovationsauss	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Beiratsmitglied, Mitglied: European Association for the Study of the Liver Mitglied, Mitglied: German Association for the Study of the Liver Mitglied, Mitglied: American Association for the Study of the Liver Mitglied, Mitglied: Chairman, Scientific Advisory Board of UK-AIH	**Gering** <u>Themenbezug</u> Vortrags-/oder Schulungstätigkeit: Falk Pharma GmbH → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 <u>Konsequenz</u> Keine Konsequenz bei der Abstimmung

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
					chuss, Dr. Falk Pharma GmbH , AbbVie Deutschland , European Commission, DG Santé, European Commission, DG Santé, European Commission, DG Santé, European Commission , European Commission , European Commission, Behörde für Wissenschaft, Forschung, Gleichstellung und Bezirke, Freie und Hansestadt Hamburg, Behörde für Wissenschaft, Forschung, Gleichstellung und Bezirke, Freie und Hansestadt Hamburg,		(United Kingdom Consortium for the Study of Autoimmune Hepatitis), Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Universitärer Gastroenterologen - Mitglied, Wissenschaftliche Tätigkeit: Autoimmune Hepatitis PSC PBC Seltene Lebererkrankungen, Klinische Tätigkeit: Autoimmune Hepatitis PSC PBC Seltene Lebererkrankungen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Kursus der Hepatologie	

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
					Behörde für Wissenschaft, Forschung, Gleichstellung und Bezirke, Freie und Hansestadt Hambur, Boehringer Ingelheim, Visterra, European Commission, DG Santé, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Deutsche Forschungsgemeinschaft			
Lorenz, Pia	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Mitglied: keine, Wissenschaftliche Tätigkeit: nein, Klinische Tätigkeit: nein, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	**Keine**
PD Dr. med. Lynen, Petra	keine	keine	keine	Nein	keine	keine	Mitglied: keine, Wissenschaftliche Tätigkeit: Leitlinien, Klinische Tätigkeit: entfällt, Beteiligung an Fort-	**Keine**

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
							/Ausbildung: Leitlinienakademie, Persönliche Beziehung: keine	
Prof. Dr. Mayet, Werner Johannes	Nein	Nein	Novartis	Nein	Nein	Nein	Klinische Tätigkeit: Rheumatologie, Immunologie	**Keine**
Prof. Dr. med. Melter, Michael	MILUPA Nutricia GMBH	Mirum	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Lebererkrankungen und Lebertransplantation bei Kindern und Jugendlichen , Klinische Tätigkeit: Lebererkrankungen und Lebertransplantation bei Kindern/Jugendlichen , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Nutripäd Ernährungskurs der GPGE Sonographiekurs der GPGE	**Moderat** Themenbezug Advisory Board: Mirum Pharmaceuticals GmbH → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 Konsequenz Keine Konsequenz bei der Abstimmung, da kein inhaltlicher Bezug zu den modifizierten Empfehlungen Statistische Prüfung möglicher Veränderungen der Gesamtabstimmung aller geprüften Empfehlungen bei nachträglicher

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
								Enthaltung
Prof. Dr. med. Menzel, Josef	DKG Onkozert Auditor	nein	Nein	Nein	nein	nein	Mitglied: DGVS, DEGUM, DEGIM, Wissenschaftliche Tätigkeit: Sonographie, Endoskopie, Endosonographie, Onkololgie, Klinische Tätigkeit: Gastroenterologie, Sonographie Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	**Keine**
Merle, Uta	Nein	CytoSorbent Europe GmbH, Gilead, Gilead, CSL Behring, Boehringer Ingelheim, CSL Behring, GSK, Boehringer Ingelheim	Falk, Gilead, Gilead, Falk, Biotest , Falk, Gilead, Falk, Falk, Univar, Gilead, GSK, Boehringer Ingelheim, Ipsen, Cytosorb, Falk	Nein	Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg	Nein	Mitglied: Vorstandsmitglied des Ärzte- und Ärztinnenverband Long COVID, Wissenschaftliche Tätigkeit: Morbus Wilson, Hämochromatose, COVID-19, Long-COVID Keine Zugehörigkeit zu besonderen "Schulen", Klinische Tätigkeit: Hepatologie gesamt, LTX, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Mitglied der Wissenschaftlichen Leitung des DGVS-Zertifikats Hepatologie	**Moderat** <u>Themenbezug</u> Advisory Board: Gilead Sciences GmbH, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Vortrags-/oder Schulungstätigkeit: Falk Pharma GmbH, Gilead Sciences GmbH, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Ipsen Pharma GmbH, Mirum Pharmaceuticals GmbH

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
								→ Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 <u>Konsequenz</u> Keine Konsequenz bei der Abstimmung, da kein inhaltlicher Bezug zu den modifizierten Empfehlungen Statistische Prüfung möglicher Veränderungen der Gesamtabstimmung aller geprüften Empfehlungen bei nachträglicher Enthaltung
Dr. med Mundlos, Christine	Nein	Scientific Advisory Board GHGA, Beirat "Modellvorhaben zur umfassenden Diagnostik u. Therapiefindung mittels WGS bei seltenen und onkologischen Erkrankungen" BfArM	WeKonect GmbH, Medizinischer Dienst Bund, Pfizer/Springer Medizin, BMG Projekt ESE-Best, Medizinischer Dienst Bund, Pfizer,	Nein	Krankenkassen (div.), Aktion Mensch, Innovationsfonds, GSUB, Eva Luise und Horst Köhler Stiftung, GenomDE (BMG), JARDIN (BMG), BMBF-Forschungsverbünde für Seltene Erkrankungen, Innofonds	Nein	Mitglied: DGKJ e.V. Kommission für Seltene Erkrankungen, Mitglied: Kommission 'Förderung der Krebs-Selbsthilfeorganisationen' der Deutschen Krebshilfe, Mitglied: Think Tank Eva Luise und Horst Köhler Stiftung, Mitglied: Forum Gesundheitsforschung (BMBF), Mitglied: Alliance for Rare (Eva Luise und Horst Köhler Stiftung), Mitglied:	**Keine**

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
			Springer Medizin, FTI, Medizinischer Dienst Bund, Medizinischer Dienst Bund, Gesundheitsforum Leipzig, Medizinischer Dienst Bund, Österreichische Gesellschaft für Humangenetik, Philips, Bio Deutschland, Kyowa Kirin, Alexion				Wissenschaftlicher Beirat vom Nationalen Register für Seltene Erkrankungen (NARSE) (E.L. und H. Köhler Stiftung und BIH), Mitglied: NAMSE-Netz e.V., Mitglied: BfArM AG „OLU“, Mitglied: Zertifizierungskommission Zentren für Seltene Erkrankungen (organisiert durch NAMSE-Netz e.V. und Clarcert), Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Seltene Erkrankungen (organisiert durch die A-ZSE), Mitglied: Netzwerk der BMBF-Forschungsverbünde für Seltene Erkrankungen, Wissenschaftliche Tätigkeit: ICD-11 Einführung in Deutschland: Gemeinsam die Chance nutzen June 2024 Das Gesundheitswesen DOI:10.1055/a-2342-4453	
Dr. Peiseler, Moritz	Nein	Nein	IPSEN Pharma, Falk Pharma	TerraFirma	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Immunologie, Hepatologie, Klinische Tätigkeit: Hepatologie	**Gering** <u>Themenbezug</u> Vortrags-/oder Schulungstätigkeit: Ipsen Pharma GmbH,

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
								Falk Pharma GmbH → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 <u>Konsequenz</u> Keine Konsequenz bei der Abstimmung
Prof. Dr. Ringe, Kristina	Boston Scientific, Varian, AstraZeneca	AstraZeneca	Bayer Healthcare	Bayer Healthcare	Bayer Healthcare	Siemens Healthineers	Mitglied: Vorstandsmitglied AG Abdomen der Deutschen Röntgengesellschaft Chair Imaging Workgroup of the International PSC Study group	**Keine**
PD Dr. med. Rodeck, Burkhard	Nein	Nein	Nestle GmbH, Forum für Medizinische Fortbildung GmbH	Springer-Verlag, Elsevier-Verlag	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin / Generalsekretär, Wissenschaftliche Tätigkeit: Gesundheitspolitik Themen aus der Kinder-Gastroenterologie, Klinische Tätigkeit: Kinder-Gastroenterologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: wissenschaftlicher Leiter Forum für Medizinische	**Keine**

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
							Fortbildung (FOMF)	
Prof. Sarrazin, Christoph	Nein	Shire/Takeda	Falk, Shire/Takeda, Gilead, Ipsen	Nein	Mirum Pharmaceuticals	Nein	Mitglied: DGVS, DGIM, EASL, Deutsche Leberhilfe, Deutsche Leberstiftung	**Moderat** <u>Themenbezug</u> Vortrags-/oder Schulungstätigkeit: Gilead Sciences GmbH, Ipsen Pharma GmbH, Falk Pharma GmbH Klinische Studien: Mirum Pharmaceuticals GmbH → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 <u>Konsequenz</u> Keine Konsequenz bei der Abstimmung, da kein inhaltlicher Bezug zu den modifizierten Empfehlungen Statistische Prüfung möglicher Veränderungen der Gesamtabstimmung aller geprüften Empfehlungen bei nachträglicher Enthaltung

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
Prof. Dr. Schirmacher, Peter	Incyte	BRIS, Eisai, Incyte, Janssen	Incyte	keine	Incyte	keine	Mitglied: DGP, ESP, IAP, DLS, AASL, EASL, GASL, ILCA, EACR, AACR, DKG, DKTK, ZPM/DNPM, Wissenschaftliche Tätigkeit: Diagnose und Pathologie hepatobiliärer Tumore Pathogeneseforschung hepatobiliäre Tumore, Klinische Tätigkeit: Pathologie und Molekularpathologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Nachwuchsakademien der DGP (seit 2012, Gründer) Nachwuchsakademie der ESP(ESPA, seit 2020, Gründer) EASL School of Pathology (2021 etc.), Persönliche Beziehung: keine	**Keine**
Prof. Dr. med. Schramm, Christoph	Galapagos, PLIANT, Chemomab, Agomab, Amgen	Nein	Falk	Novartis, Pliant	Moonlake	Nein	Mitglied: DGVS, IPSCSG, IAIHG, EASL, AASLD, DGIM, Mitglied: ERN RARE LIVER, Wissenschaftliche Tätigkeit: autoimmune Lebererkrankungen und Mechanismen der Immunregulation, Klinische Tätigkeit: Hepatologie und	**Gering** <u>Themenbezug</u> Vortrags-/oder Schulungstätigkeit: Falk Pharma GmbH → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
							Seltene Erkrankungen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Kursus der Klinischen Hepatologie Hamburg	<u>Konsequenz</u> Keine Konsequenz bei der Abstimmung
PD Dr. Schulz-Jürgensen, Sebastian	Nein	MIRUM, IPSEN	MIRUM	Nein	MIRU/IPSEN	Nein	Mitglied: GPGE Mitglied, Klinische Tätigkeit: Pädiatrische Hepatologie	**Moderat** <u>Themenbezug</u> Advisory Board: Ipsen Pharma GmbH, Mirum Pharmaceuticals GmbH Vortrags-/oder Schulungstätigkeit; Mirum Pharmaceuticals GmbH Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien: Mirum Pharmaceuticals GmbH, Ipsen Pharma GmbH → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 <u>Konsequenz</u> Keine Konsequenz bei der Abstimmung, da kein inhaltlicher Bezug zu den modifizierten

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
								Empfehlungen Statistische Prüfung möglicher Veränderungen der Gesamtabstimmung aller geprüften Empfehlungen bei nachträglicher Enthaltung
PD Dr. Sebode, Marcial	keine	keine	Falk	keine	keine	keine	Mitglied: Mitgliedschaften in DGVS, DGIM, DTG, EASL. Stellvertretender Koordinator von ERN RARE-LIVER AIH Arbeitsgruppenleiter von ERN RARE-LIVER Sekretär der IAIHG , Wissenschaftliche Tätigkeit: Autoimmune Lebererkrankungen, Klinische Tätigkeit: Autoimmune und seltene Lebererkrankungen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	**Gering** Themenbezug Vortrags-/oder Schulungstätigkeit: Falk Pharma GmbH → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 Konsequenz Keine Konsequenz bei der Abstimmung
Dr. med. Sokollik, Christiane	Nein	Nein	ibdnet	Nein	Abbvie	Nein	Mitglied: Schweizer Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie,	**Keine**

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
							Hepatologie und Ernährung, SGPGHE, Vorsitzende, Mitglied: Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung , GPGE, Mitglied, Wissenschaftliche Tätigkeit: Chronisch entzündliche Darmerkrankung bei Kindern und Jugendlichen AIH/PSC/ASC bei Kindern und Jugendlichen, Klinische Tätigkeit: Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung, Verantwortungsbereich Hepatologie	
Prof. Dr. med. Sterneck, Martina	Chiesi	Novartis	Falk	Nein	Novartis	Nein	Mitglied: DTG Vorsitzende Kommission Leber , Mitglied: DGVS, Mitglied: EASl, Wissenschaftliche Tätigkeit: Transplantation Covid TRansplantationsnachsoge Humorale Abstoßung, DSAs Transition kindlicher Empfänger	**Gering** <u>Themenbezug</u> Vortrags-/oder Schulungstätigkeit: Falk Pharma GmbH → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 <u>Konsequenz</u> Keine Konsequenz bei

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
							ethyltoxische Zirrhose , Klinische Tätigkeit: Lebertransplantation: NAchsorge, Indikation , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Thema :Nachsorge nach LTx transplantation bei alkoholischer lebererkrnakung Alkoholmarker Ort: Ärztekammer, Selbsthilfegruppen, Kliniken, wissenschaftliche KOngresse	der Abstimmung
Dr. Steubesand, Nadine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	Mitglied: Deutsches Netzwerk Evidenz-basierte Medizin, Wissenschaftliche Tätigkeit: keine , Klinische Tätigkeit: keine , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	**Keine**
Prof. Dr. med. Strassburg, Christian P.	Nein	Eisei, Astra-Zeneca, Astellas, Chiesi	falk foundation, , Intercept, MSD, Gilead, Bristol-Myers	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Transplantationsgesellschaft/seit 2019 Präsident bis 2022, Past President StäKO (Federführender AG Leber), Wissenschaftliche Tätigkeit: Hepatologie,	**Gering** <u>Themenbezug</u> Vortrags-/oder Schulungstätigkeit: Falk Pharma GmbH, Gilead Sciences GmbH

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
			Squibb, Abbvie, MSD, Norgine, Tillots Pharma, Eisai, Janssen, Falk Foundation				Klinische Tätigkeit: Gastroenterologie und Hepatologie, Tranplantationsmedizin	→ Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 <u>Konsequenz</u> Keine Konsequenz bei der Abstimmung
Prof. Straub, Beate K.	IMPP	Bayer Healthcare, Bristol Myers Squibb	Jörg Eikeler Beratung, Organisation und Veranstaltung, Astra Zeneca, Astra Zeneca, med update, Boehringer Ingelheim	eigene Publikation	Resolve Biosciences	Ehepartner Dr. Jens Schumacher hat Aktien bei Biontech	Mitglied: DGVS, IAP, BDP, DGP, DGZ, IMPP, Marburger Bund, ESP, Wissenschaftliche Tätigkeit: Hepatopathologie, MASLD / MetALD, kindliche Lebererkrankungen, HCC, HCA, iCCA, Klinische Tätigkeit: Gastroenteropathologie, Mammapathologie, Hepatopathologie, Elektronenmikroskopie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Lehrbeauftragte Institut für Pathologie, Dozentin bei der Internationalen Akademie für Pathologie, Persönliche Beziehung: Ehepartner angestellt bei Biontech, Mainz;	**Keine**

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
							Ehepartner hält Aktienpakete von Biontech.	
Sturm, Ekkehard	Albireo/ Ipsen, Mirum	Bundesärztekammer	Nein	Nein	Albireo/ IPSEN	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=sturm+ekkehard=pubdate Schwerpunkte: Therapie seltener Lebererkrankungen, Leberversagen und -transplantation bei Kindern, Klinische Tätigkeit: Therapie seltener Lebererkrankungen, Leberversagen und -transplantation bei Kindern, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Leiter Weiterbildung im Schwerpunkt Kindergastroenterologie, Transplantationsmedizin	**Moderat** <u>Themenbezug</u> Berater-/ Gutachtertätigkeit: Ipsen GmbH, Mirum Pharmaceuticals GmbH Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien: Ipsen Pharma GmbH → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 <u>Konsequenz</u> Keine Konsequenz bei der Abstimmung, da kein inhaltlicher Bezug zu den modifizierten Empfehlungen Statistische Prüfung möglicher Veränderungen der Gesamtabstimmung aller geprüften Empfehlungen bei nachträglicher

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
								Enthaltung
Prof. Tacke, Frank	Madrigal	Boehringer, Gilead, Ipsen, GSK, CSL Behring, Novo Nordisk, MSD, Sanofi, Mirum	Falk, Abbvie, Catalyst, Medscape, Doctorflix, Esanum	Nein	AstraZeneca, MSD, Agomab	Nein	Mitglied: Co-Herausgeber Journal of Hepatology, Wissenschaftliche Tätigkeit: Mitarbeit in einer Publikation, die durch einen Medical Writer (welcher von Madrigal bezahlt wurde) unterstützt wurde; keine eigenes Honorar für diese Tätigkeit / Mitarbeit erhalten, Wissenschaftliche Tätigkeit: Sprecher des Transregio-Sonderforschungsbereichs 412 zur MASLD	**Moderat** <u>Themenbezug</u> Advisory Board: Gilead Sciences GmbH, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Ipsen Pharma GmbH, Mirum Pharmaceuticals GmbH Vortrags- oder Schulungstätigkeit: Falk Pharma GmbH → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 <u>Konsequenz</u> Keine Konsequenz bei der Abstimmung, da kein inhaltlicher Bezug zu den modifizierten Empfehlungen Statistische Prüfung möglicher Veränderungen der Gesamtabstimmung aller geprüften Empfehlungen bei nachträglicher

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
								Enthaltung
Prof. Dr. med. Taubert, Richard	Alfred E. Tiefenbacher GmbH Co. KG, MSD, Chiesi, Pierre Fabre, Global Life Science	Nein	Abbvie, Orphalan, Alexion, Falk Foundation, Forum Institut für Management GmbH, Biotest	Nein	Oncocyte, Falk Foundation, Else-Kröner-Fresenius-Stiftung, Chiesi	Medizinische Hochschule Hannover	Mitglied: Deutsche Transplantationsgesellschaft, Mitglied: DGVS, Mitglied: European Association for the Study of the Liver, Mitglied: American Association for the Study of the Liver, Wissenschaftliche Tätigkeit: Autoimmune Lebererkrankungen, Lebertransplantation, seltene Lebererkrankungen, Klinische Tätigkeit: Autoimmune Lebererkrankungen, Lebertransplantation, seltene Lebererkrankungen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Autoimmune Lebererkrankungen, Lebertransplantation, seltene Lebererkrankungen	**Gering** Themenbezug Vortrags-/oder Schulungstätigkeit: Falk Pharma GmbH Forschungsvorhaben: Falk Pharma GmbH → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 Konsequenz Keine Konsequenz bei der Abstimmung
Dr. med. Weiler-Normann, Christina	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	**Keine**

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
Prof. Dr. med. Weismüller, Tobias Johannes	Boston Scientific, Fujifilm, Microtech Europe, Erbe	keine	Cook Medical, Boston-Scientific, Microtech Europe	Nein	Falk, Allergosan	nicht zutreffend	Mitglied: DGVS, DTG, DGEBV, ESGE, ALGK, BDI, GGHBB, Wissenschaftliche Tätigkeit: zahlreiche Publikationen mit Bezug zum Thema PSC (siehe pubmed), Klinische Tätigkeit: Klinische Behandlung von PSC, PBC und AIH Patienten, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Mitglied des wissenschaftlichen Beirates der DTG 2018-2019; Kongresssekretär DTG-Jahrestagung 2017, Persönliche Beziehung: nein	**Keine**
Prof. Dr. med. Werner, Jens Martin	keine	SCG Cell Therapy Advisory Board: CAR-T cells in HBV Therapy	DGVS	doi: 10.3389/fimmu.2022.898473. doi: 10.3390/cells11152269., doi: 10.1016/j.molcel.2022.12.029 doi: 10.3390/c	Research Grant We4675/6-1 of the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Bonn, Germany, Principal Investigator - HOLIPANC (NCT04617457), Co-Principal investigator – NEOTREME (EudraCT 2021-	EP Patent Application No. 23183382.3	Mitglied: Mitglied im Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät und der Ethikkommission der Universität Regensburg, Wissenschaftliche Tätigkeit: Antivirale und metabolischer Leberimmunologie (HBV, HEV, SLD, MASH), Klinische Tätigkeit: Oberarzt Viszeral und Tx Chirurgie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Keine,	**Keine**

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
				ells12030453 doi: 10.1007/s00423-023-02826-3 doi 10.3390/cancers15041326 doi: 10.1007/s00262-023-03515-2 doi: 10.1097/JS9.0000000000000711 doi: 10.3389/frtra.2023.1211916 doi: 10.1084/jem.20230488 doi: 10.21873/anticanres.16864 doi: 10.1038/s	004411-11)		Persönliche Beziehung: Keine	

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
				41598-024-60783-3 doi: 10.3390/v16050741 doi: 10.1186/s13256-024-04569-1 doi: 10.1016/j.ebiom.2024.105184 doi: 10.1016/j.dld.2024.06.020 doi: 10.1016/j.dld.2024.09.018 doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e40841 doi: 10.1097/JS9.0000000000002422 doi:				

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
				10.3390/biomedicines13051255 doi: 10.1007/s11306-025-02291-7 doi: 10.1515/pp-2025-0011				
van Thiel, Ingo	AstraZeneca, Ipsen	Albireo, Boehringer-Ingelheim, Albireo, Roche, GSK, Ipsen, GSK, Ipsen, AstraZeneca, Ipsen, Ipsen, Gilead, NovoNordisk/GLG, Madrigal, GlaxoSmithKline	Gilead, Gilead, Ipsen, Ipsen	Nein	Nein	Nein	Nein	**Moderat** <u>Themenbezug</u> Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: Ipsen Pharma GmbH Advisory Board: Gilead Sciences GmbH, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Ipsen Pharma GmbH → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 <u>Konsequenz</u> Keine Konsequenz bei der Abstimmung, da kein inhaltlicher Bezug zu den modifizierten

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
								Empfehlungen Statistische Prüfung möglicher Veränderungen der Gesamtabstimmung aller geprüften Empfehlungen bei nachträglicher Enthaltung

DGVS
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

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

Juli 2026 – Version 4.0 – AWMF-Registernummer: 021 - 027

Autoren
Christian A. Hudert[1], Martin Jankofsky[2], Verena Keitel-Anselmino[3], Marcin Krawczyk[4], Andreas Kremer[5], Frank Lammert[6], Eberhard Lurz[7], Petra Lynen[8], Eva-Doreen Pfister[9], Christian P. Strassburg[10], Ekkehard Sturm[11], Marcial Sebode[12, 13], Ansgar W. Lohse[12, 13], Philip Bufler[1,14]
für die Autoren des DGVS Leitlinienkomitees/for the authors of the DGVS guideline committee

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

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

Korrespondenzanschrift
Prof. Dr. med. Philip Bufler
Klinik für Pädiatrie m. S. Gastroenterologie, Nephrologie und Stoffwechselmedizin
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
E-Mail: philip.bufler@charite.de

Institute

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

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis ... 5
Tabellenverzeichnis ... 8
Abbildungsverzeichnis ... 8
Zusammenfassung ... 9
Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick ... 12
1 Informationen zur Leitlinie ... 14
1.1 Herausgeber ... 14
1.2 Geltungsbereich und Zweck ... 15
1.3 Zielorientierung der Leitlinie ... 15
1.4 Versorgungsbereich ... 16
1.5 Anwenderzielgruppe/Adressaten ... 16
1.6 Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen ... 16
1.7 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften ... 16
1.8 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung Patientenvertretung ... 18
2 Methodologisches Vorgehen ... 21
2.1 Grundlagen der Methodik ... 21
2.2 Externe Begutachtung und Verabschiedung ... 23
2.2.1 Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen ... 23
2.2.2 Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie ... 23
2.2.3 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten ... 24
2.3 Verbreitung und Implementierung ... 26
2.3.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung ... 26
2.3.2 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren ... 26
3 Redaktioneller Hinweis ... 28
3.1 Geschlechtsneutrale Formulierung ... 28
3.2 Partizipative Entscheidungsfindung ... 28
3.3 Besonderer Hinweis ... 28
1 Leitlinie – Gallensäuresynthesestörungen ... 29
1.1 Klinisches Bild und Differentialdiagnosen ... 29
1.2 Ätiologie und Pathogenese ... 30
1.3 Diagnostik ... 32
1.4 Therapie ... 33
1.5 Monitoring und Verlaufskontrollen ... 35
2 Leitlinie – Biliäre Stoffwechselstörungen ... 36
2.1 Klinisches Bild und Differentialdiagnosen ... 36
2.2 Ätiologie und Pathogenese ... 38
2.3 Diagnostik ... 39
2.4 Therapie ... 42
2.5 Monitoring und Verlaufskontrollen ... 43

2.6 Komplikationen und Prognose ... 44
2.7 Spezifische Aspekte zur Transition bei CNS ... 45
3 Leitlinie – Syndromale Erkrankungen mit Cholestase ... 47
3.1 Definition und Differentialdiagnosen ... 47
3.2 Diagnostik ... 47
3.3 Spezifische syndromale Erkrankungen mit Cholestase ... 48
3.3.1 Alagille-Syndrom ... 48
3.3.2 Weitere syndromale Erkrankungen mit Cholestase ... 50
4 Leitlinie – PFIC und BRIC ... 55
4.1 Klinisches Bild und Differentialdiagnose ... 55
4.2 Ätiologie und Pathogenese ... 56
4.3 Klinisches Bild ... 58
4.3.1 PFIC ... 58
4.3.2 BRIC ... 59
4.4 Diagnostik und Monitoring ... 59
5 Leitlinie – Intrahepatische Schwangerschaftscholestase (ICP) ... 63
5.1 Klinisches Bild ... 63
5.2 Ätiologie und Pathogenese ... 63
5.3 Diagnostik ... 63
5.4 Therapie ... 66
5.5 Geburtseinleitung ... 68
5.6 Weitere Empfehlungen ... 69
6 Leitlinie – Diagnostik (Genetik, Serumanalytik, Gallensäuren, Radiologie) ... 70
7 Leitlinie – Therapiekonzepte der genetisch-cholestatischen Lebererkrankungen ... 77
7.1 Herausforderungen in der Versorgung von Patienten mit genetisch-cholestatischen Lebererkrankungen ... 77
7.2 Übergeordnete Therapiekonzepte ... 78
7.2.1 Ernährung ... 78
7.2.2 Substitution fettlöslicher Vitamine ... 79
7.2.3 Therapie des cholestatischen Pruritus ... 81
7.2.4 Konservative Therapie des cholestatischen Pruritus ... 82
7.2.5 Chirurgische Therapie des cholestatischen Pruritus ... 83
7.2.6 Therapiemonitoring ... 85
7.3 Krankheitsspezifische Therapiekonzepte ... 85
7.3.1 Alagille Syndrom ... 85
7.3.2 Progressive intrahepatische familiäre Cholestase (PFIC) ... 87
8 Leitlinie – Transition ... 94
Literaturverzeichnis ... 95

Abkürzungsverzeichnis

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

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

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

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Steuergruppe 18
Tabelle 2: Mitglieder der Leitliniengruppe....19
Tabelle 3: Schema zur Graduierung von Empfehlungen 21
Tabelle 4: Einteilung der Konsensstärke 23
Tabelle 5: Formen der BASD....30
Tabelle 6: Update Klinisches Bild und Diagnostik von Bilirubin-Stoffwechselstörungen....37
Tabelle 7: Therapie bei Bilirubin-Stoffwechselstörungen 43
Tabelle 8: Wechselwirkungen mit der UGT1A1-Aktivität bei Gilbert-Meulengracht-Syndrom 45
Tabelle 9: Klinisch-diagnostische Kriterien des Alagille-Syndoms[102] 48
Tabelle 10: Syndromale Erkrankungen mit Cholestase [1] 50
Tabelle 11: Formen der PFIC 56
Tabelle 12: ItchRo Skala....81

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Methodik der internationalen GRADE Working Group (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [modifiziert Schünemann 2013][1] 22
Abbildung 2: Diagnostik bei V. a. Gallensäureynthesestörung 33
Abbildung 3: Abstimmung Risikostratifizierung bei Schwangeren mit Verdacht auf ICP [starker Konsens]....65
Abbildung 4: Flowchart Differentialdiagnostisches Vorgehen bei Cholestase [Konsens]. 71

Zusammenfassung

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

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

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

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

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

Die benignen Störungen des hepatozellulären Transports von Bilirubin umfassen das Dubin-Johnson-Syndrom (*ABCC2*) und das Rotor-Syndrom (*SLCO1B1/3*) und fallen typischerweise klinisch durch rezidivierende milde Ikterusepisoden mit einer gemischten, primär konjugierten Hyperbilirubinämie auf.

Neben der definitiven molekulargenetischen Diagnosestellung kann eine Analyse der Koproporphyrine im Urin wegweisend sein, auf invasive Diagnostik wie eine Leberbiopsie sollte verzichtet werden.

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

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

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

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

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

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

Übergeordnete Therapiekonzepte von genetisch-cholestatischen Lebererkrankungen umfassen die Ernährungstherapie (erhöhter Kalorienbedarf, Anreicherung mit mittelkettigen Triglyceriden, MCT), die Supplementation von fettlöslichen Vitaminen sowie die medikamentöse und chirurgische Intervention (z.B. zur Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs). Wichtige Therapieziele sind das Erreichen eines adäquaten Ernährungsstatus und das Sicherstellen eines guten Gedeihens, der Ausgleich eines resorptionsbedingten Mangels an Makro- und Mikronährstoffen sowie die Kontrolle des cholestatischen Pruritus und letztlich die Verlängerung des Überlebens mit der eigenen Leber durch die Reduktion eines chronisch-toxischen Leberparenchymschadens. Die medikamentöse Hemmung der Gallensäurewiederaufnahme durch die spezifische Blockade ilealer Transporter (IBAT-Inhibitor, IBATi) stellt eine neue Medikamentenklasse dar, welche seit kurzem zur Verfügung steht und eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit in der Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit PFIC und ALGS aufweist. Inwieweit die IBATi Therapie auch das Überleben mit der eigenen Leber verlängern kann, ist Gegenstand laufender Studien.

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

Anmerkungen zur Aktualisierung der Leitlinie: In dieser ersten Aktualisierung der Leitlinie wurden neue Studien berücksichtigt, welche die Evidenz für die Wirksamkeit der IBAT-Inhibitoren zur Behandlung des cholestatischen Pruritus weiter stärken (siehe *Empfehlung 7.9*). Am Inhalt oder den Empfehlungsstärken der bestehenden Empfehlungen hat sich im Vergleich zur Erstveröffentlichung keine Änderung ergeben.

Es stehen jeweils eine Kurzversion dieser Leitlinie für medizinisches Fachpersonal sowie für Patient*innen zur Verfügung.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Gallensäuresynthesestörungen

- Empfehlung 1.1: Bei konjugierter Hyperbilirubinämie und normwertiger GGT, ohne Erhöhung der Serumgallensäuren und ohne Juckreiz, **sollten** differentialdiagnostisch Störungen der Gallensäuresynthese ausgeschlossen werden.

- Empfehlung 1.4: Gallensäuresynthesestörungen **sollen** frühzeitig und je nach Genotyp mit Cholsäure oder Chenodeoxycholsäure behandelt werden.

Bilirubin-Stoffwechselstörungen

- Empfehlung 2.1: Bei Vorliegen einer unkonjugierten Hyperbilirubinämie oder einer gemischt konjugierten/unkonjugierten Hyperbilirubinämie ohne Zeichen für Hämolyse, Cholestase oder Leberzellschädigung **sollten** unabhängig vom Lebensalter differentialdiagnostisch Bilirubinstoffwechselstörungen abgeklärt werden.

- Empfehlung 2.3: Bei Bilirubin-Stoffwechselstörungen (Gilbert-Meulengracht-Syndrom, Crigler-Najjar-Syndrom, Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom) **sollte** keine invasive Diagnostik wie eine Leberbiopsie oder ERCP durchgeführt werden.

Syndromale Erkrankungen mit Cholestase

- Empfehlung 3.5: Bei der Diagnose und der Nachsorge eines Patienten mit Alagille-Syndrom **sollen** hepatische und extrahepatische (z.B. kardiale, nephrologische, neurovaskuläre) Manifestationen berücksichtigt werden.

PFIC und BRIC

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

Intrahepatische Schwangerschaftscholestase (ICP)

- Empfehlung 5.2: Bei klinischem Verdacht auf ICP **sollte** unabhängig von den Serumgallensäuren-Konzentrationen eine Behandlung mit UDCA eingeleitet werden, um die mütterlichen Symptome zu lindern.

- Empfehlung 5.9: Frauen mit ICP **sollten** über das erhöhte Risiko der Entwicklung von Folgeerkrankungen (z.B. Gallensteine) informiert werden. Pathologische Laborwerte **sollten** spätestens 6 Wochen postpartal und bis zur Normalisierung kontrolliert werden, um die Entwicklung einer chronischen Leber- oder Gallenwegserkrankung abzuklären.

Diagnostik

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

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

Übergeordnete Therapiekonzepte

- Empfehlung 7.4: Bei Kindern und Jugendlichen, die an genetisch bedingten cholestatischen Erkrankungen leiden, **sollte** unter der Substitution von Ergocalciferol (D2) oder Cholecalciferol (D3) ein 25-Hydroxy-Cholecalciferol Spiegel >20 ng/mL (50 nmol/L) und ein Parathormon Spiegel <55 pg/mL (5,8 pmol/L) angestrebt werden.

- Empfehlung 7.7: Bei Patienten mit Alagille-Syndrom und cholestatischem Pruritus, die nicht ausreichend auf eine Therapie mit UDCA, Rifampicin* oder Colestyramin* ansprechen, sollten IBAT-Inhibitoren eingesetzt werden.
  **Hierbei handelt es sich um einen Off-Label-Use*

- Empfehlung 7.9: Bei Patienten mit PFIC Typ 1 und 2 und cholestatischem Pruritus, die nicht ausreichend auf eine Therapie mit UDCA, Rifampicin oder Colestyramin ansprechen, **sollten** IBAT-Inhibitoren eingesetzt werden.

- Empfehlung 7.14: Bei Nachweis oder klinischem Verdacht auf eine ABCB4-bedingte Erkrankung **sollte** eine Therapie mit UDCA eingeleitet werden.

1 Informationen zur Leitlinie

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

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

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

Die bereits upgegradete und einmal aktualisierte S3-Leitlinie „Autoimmune Lebererkrankungen“ (AILE) konnte im Februar 2025 sowie im Oktober 2025 publiziert werden; die neuerstellte S3-Leitlinie „Genetische Cholestasesyndrome“ (GCS) wurde ebenfalls im Oktober 2025 veröffentlicht.

In diesem Schritt erfolgt nun das 1. Update der S3-Leitlinie „Genetische Cholestasesyndrome“ (GCS).

Im abschließenden Schritt folgt dann noch das 2. Update der S3-Leitlinie „Autoimmune Lebererkrankungen“ (AILE).

1.1 Herausgeber

Federführende Fachgesellschaft

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

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

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

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

1.2 Geltungsbereich und Zweck

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

Daher wurde seit 2022 im Rahmen des geförderten Innovationsfondprojektes “Entwicklung oder Weiterentwicklung ausgewählter medizinischer Leitlinien, für die in der Versorgung besonderer Bedarf besteht“ die Leitlinie AILE um das Modul „Genetisch-cholestatische Lebererkrankungen“ erweitert werden. Im Oktober 2025 konnte schließlich erstmals die S3-Leitlinie Seltene Lebererkrankungen – Genetisch-cholestatische Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter (LeiSe LebEr) publiziert werden.

Die Leitlinie umfasst die Diagnostik und die Therapie von genetisch-cholestatische Lebererkrankungen wie Gallensäuresynthesestörungen (BASD), Bilirubinstoffwechselstörungen (BSS), syndromale Erkankungen mit Cholestase, die progressive intrahepatische familiäre Cholestase (PFIC) einschließlich der benignen rekurrierenden intrahepatischen Cholestase (BRIC) sowie die intrahepatische Schwangerschaftscholestase (ICP). Ein Schwerpunkt liegt dabei auf dem Thema Transition.

In diesem Update werden nun die in der ersten Version der Leitlinie adressierten Themen aktualisiert, um die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse und klinischen Erfahrungen abzubilden.

1.3 Zielorientierung der Leitlinie

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

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

Da viele der Erkrankungen sowohl im Kindesalter als auch im Erwachsenenalter auftreten, erfolgte in der Erstellung dieser Leitlinie eine enge Zusammenarbeit zwischen pädiatrischer und adulter Hepatologie, was sich u.a. in der überwiegend anteilsmäßig gleichen Besetzung von Arbeitsgruppenleitungen widerspiegelt.

Patientenzielgruppe sind Patienten mit genetisch-cholestatischen Lebererkrankungen jeden Alters.

1.4 Versorgungsbereich

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

1.5 Anwenderzielgruppe/Adressaten

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

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

1.6 Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

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

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

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

1.7 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften

- **Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimalinvasive Therapie e.V. (DeGIR)**
  A. H. Mahnken (Marburg)
- **Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM)**
  M. Friedrich-Rust (Frankfurt am Main)

- **Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV)**
  A. Schnitzbauer (Frankfurt am Main)
- **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)**
  C. Hagenbeck (Düsseldorf), U. Pecks (Würzburg)
- **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)**
  M. Sebode (Hamburg), C. Sarrazin (Wiesbaden)
- **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)**
  P. Bufler (Berlin), D. Grothues (Regensburg), C. Hudert (Berlin), S. Hartleif (Tübingen), B. Hegen (Hamburg), E. Lurz (München), M. Melter (Regensburg), E.-D. Pfister (Hannover), B. Rodeck (Osnabrück), S. Schulz-Jürgensen (Hamburg), E. Sturm (Tübingen)
- **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendchirurgie e.V. (DGKJCH)**
  C. Slavetinsky (Tübingen), B. Wildhaber (Genf)
- **Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)/Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen e.V. (BDP)**
  P. Schirmacher (Heidelberg)
- **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS)**
  S. Blümel (Zürich), K. Deterding (Hannover), L. Dold (Bonn), M. Dollinger (Landshut), M. Friedrich-Rust (Frankfurt am Main), A. Hörning (Erlangen), V. Keitel-Anselmino (Magdeburg), M. Krawczyk (Essen), A. Kremer (Zürich), F. Lammert (Hannover), U. Merle (Heidelberg), M. Muche (Berlin), M. Peiseler (Berlin), M. Sebode (Hamburg), C. Strassburg (Bonn)
- **Deutsche Transplantationsgesellschaft e.V. (DTG)**
  C. P. Strassburg (Bonn), M. Melter (Regensburg)
- **Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)**
  A. Stalke (Hannover)
- **Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V. (GPGE)**
  J. Beime (Hamburg), P. Bufler (Berlin), D. Grothues (Regensburg), S. Hartleif (Tübingen), B. Hegen (Hamburg), C. Hudert (Berlin), M. Jankofsky (Hamburg), N. Junge (Hannover), E. Lurz (München), M. Melter (Regensburg), E.-D. Pfister (Hannover), M. Rezvani (Berlin), S. Schulz-Jürgensen (Hamburg), E. Sturm (Tübingen)
- **Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie e.V. (GPR)**
  J. Herrmann (Hamburg)

Im Rahmen des Einladungsverfahrens wurde mit dem Einverständnis zur Mitarbeit die Zustimmung zur Regelung zur *Sekundärverwertung* der DGVS eingeholt.

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

1.8 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung Patientenvertretung

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

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

Tabelle 1: Steuergruppe

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

Tabelle 2: Mitglieder der Leitliniengruppe

AG 1: Gallensäuresynthese- und Bilirubin-Stoffwechselstörungen	AG-Leitung	C. Strassburg, Bonn (DGVS, DTG) P. Bufler, Berlin (GPGE, DGKJ)
	AG-Mitglieder	J. Beime, Hamburg (GPGE) N. Junge, Hannover (GPGE) M. Melter, Regensburg (GPGE, DGKJ, DTG) M. Muche, Berlin (DGVS) M. Peiseler, Berlin (DGVS)
AG 2: Syndromale Erkrankungen mit Cholestase	AG-Leitung	M. Krawczyk, Essen (DGVS) M. Jankofsky, Hamburg (GPGE)
	AG-Mitglieder	K. Deterding, Hannover (DGVS) M. Dollinger, Landshut (DGVS) D. Grothues, Regensburg (GPGE, DGKJ) M. Rezvani, Berlin (GPGE)
AG 3: PFIC, BRIC, LPAC, und ICP	AG-Leitung	F. Lammert, Hannover (DGVS) E.-D. Pfister, Hannover (GPGE, DGKJ)
	AG-Mitglieder	M. Dollinger, Landshut (DGVS) C. Hagenbeck, Düsseldorf (DGGG) B. Hegen, Hamburg (GPGE, DGKJ) C. Hudert, Berlin (GPGE, DGKJ) U. Pecks, Würzburg (DGGG) S. Schulz-Jürgensen, Hamburg (GPGE, DGKJ) I. van Thiel, Köln (Deutsche Leberhilfe)
AG 4: Diagnostisches Vorgehen bei Kindern und Erwachsenen mit Verdacht auf eine cholestatische Erkrankung	AG-Leitung	V. Keitel-Anselmino, Magdeburg (DGVS) E. Lurz, München (GPGE, DGKJ)
	AG-Mitglieder	M. Friedrich-Rust, Frankfurt am Main (DEGUM, DGVS) J. Herrmann, Hamburg (GPR) A. Hörning, Erlangen (DGVS) U. Merle, Heidelberg (DGVS) C. Sarrazin, Wiesbaden (DGIM) P. Schirmacher, Heidelberg (DGP, BDP) A. Stalke, Hannover (GfH)
AG 5: Übergeordnete Therapiekonzepte der genetischen Cholestasesyndrome	AG-Leitung	A. Kremer, Zürich (DGVS) E. Sturm, Tübingen (GPGE, DGKJ)
	AG-Mitglieder	S. Blümel, Zürich (DGVS) L. Dold, Bonn (DGVS) S. Hartleif, Tübingen (GPGE, DGKJ) A. Mahnken, Marburg (DeGIR)

		A. Schnitzbauer, Frankfurt am Main (DGAV) M. Sebode, Hamburg (DGIM, DGVS) C. Slavetinsky, Tübingen (DGKJCH) B. Wildhaber, Genf (DGKJCH)
AG übergreifend		U. Baumann, Hannover (GPGE, DGKJ, DGVS) B. Kunze-Hullmann, Griesheim (Verein Leberkrankes Kind) P. Lynen, Berlin (DGVS) C. Mundlos, Berlin (ACHSE e.V.) B. Rodeck, Berlin (DGKJ) C. Schramm, Hamburg (DGVS) F. Tacke, Berlin (DGVS)
Koordination		A. W. Lohse, Hamburg (DGVS)

2 Methodologisches Vorgehen

2.1 Grundlagen der Methodik

Schema der Evidenzbewertung

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

Abbildung **1***).*

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

In der aktuellen Leitlinie überwiegt der Anteil konsensbasierter gegenüber dem Anteil evidenzbasierter Empfehlungen. Ein Teil der für seltene Erkrankungen relevanten Fragestellungen, insbesondere zu Definitionen und Therapiezielen, ist einer PICO-basierten Evidenzbewertung nur eingeschränkt zugänglich. Darüber hinaus ist die Evidenzlage zu diagnostischen und therapeutischen Fragestellungen häufig durch geringe Fallzahlen, fehlende Vergleichsstudien und methodische Limitationen gekennzeichnet. Somit konnte der standardmäßige Anspruch auf 50% evidenzbasierter Empfehlungen nicht erreicht werden.

Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Tabelle 3: Schema zur Graduierung von Empfehlungen

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

** Der Empfehlungsgrad sowie der Evidenzgrad werden nur bei evidenzbasierten Empfehlungen angegeben. Bei Expertenkonsensbasierten Empfehlungen erfolgt die Graduierung über soll/sollte/kann und über die in der Tabelle angegebene Beschreibung.*
***Negativ-Empfehlungen werden entsprechend sprachlich mit „nicht“ ausgedrückt*

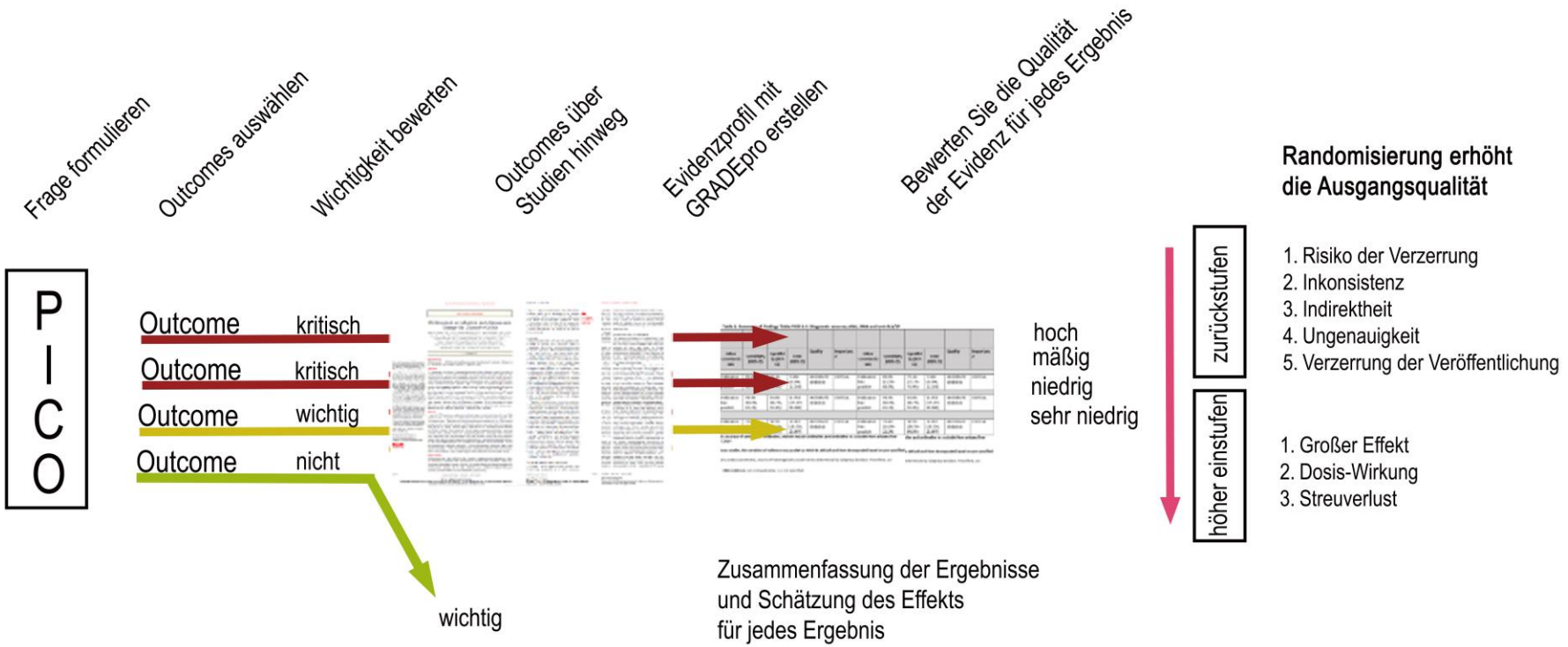


Abbildung 1: Methodik der internationalen GRADE Working Group (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [modifiziert Schünemann 2013][1]

Tabelle 4: Einteilung der Konsensstärke

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

Statements

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

Expertenkonsens

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

2.2 Externe Begutachtung und Verabschiedung

2.2.1 Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen

Öffentliche Konsultation

Die Konsultationsfassung wurde für ca. 2 Wochen vom 09. März 2026 bis 22. März 2026 der Fachöffentlichkeit zur Kommentierung auf der DGVS Website und bei der AWMF zur Verfügung gestellt. Über den DGVS Newsletter wurde um Kommentierung gebeten. Neben redaktionellen Anmerkungen sind keine inhaltlichen Kommentare bzw. Änderungsvorschläge eingegangen.

Verabschiedung

Die Leitlinie wurde von den Vorständen aller beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen begutachtet, formal zugestimmt und verabschiedet.

2.2.2 Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte redaktionell unabhängig.

Die Leitlinie wurde durch den Innovationsfonds des G-BA gefördert. Finanziert mit Personalmitteln wurde das Leitliniensekretariat der DGVS, die Konsortialadministration am UKE sowie ein ärztlicher Mitarbeiter des UKE für die methodische Unterstützung des Leitlinienprozesses. Weiter wurden die Nutzung des Leitlinienportals, das Kickoff-Treffen und die Online-Konsensuskonferenz finanziert. Zudem wurde mit der CGS Group ein externer Dienstleister zur Unterstützung der Literaturrecherche finanziert. Eine weitere finanzielle Beteiligung erfolgte nicht. Mandatstragende und Experten arbeiteten ausschließlich ehrenamtlich.

2.2.3 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Rahmen des Updates im Einklang mit dem AWMF-Regelwerk zum Umgang mit Interessenskonflikten aktualisierten die Teilnehmenden im November 2025 ihre Erklärungen auf dem entsprechenden AWMF-Formular (Formblatt 2018). Die Interessenkonflikte wurden von Herrn Dr. Hudert (Co-Leitung Modul GCS) und Frau Prof. Ina B. Kopp (AWMF) gesichtet, gemäß den AWMF-Kriterien und des DGVS Weißpapiers als gering, moderat oder hoch bezüglich der einzelnen Empfehlungen kategorisiert und anschließend der Leitliniengruppe vor Beginn der Konsensuskonferenz präsentiert.

Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit, bezahlte Autoren-/oder Co-Autorenschaft sowie Forschungsvorhaben/die Durchführung klinischer Studien wurden nach dem AWMF-Regelwerk als geringe Interessenkonflikte gewertet und hatten keine Konsequenzen in Bezug auf die Abstimmungen.
Aufgrund der erforderlichen fachlichen Expertise konnte eine Limitierung der Leitungsfunktion auf Basis der COI, mit Zustimmung der Leitliniengruppe, nicht in allen AGs umgesetzt werden. Protektive Faktoren gegenüber möglichen Verzerrungen – darunter insbesondere die Interdisziplinarität der Arbeitsgruppen – werden am Ende des Kapitels aufgeführt.

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

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

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

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

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

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

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

Als hohe Interessenkonflikte wurden Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft) eingestuft, die zum Ausschluss bei der Abstimmung führten. Hohe Interessenkonflikte mit Bezug zur Leitlinie wurden nicht identifiziert.

Im Ergebnis wurden bei 18 Experten moderate Interessenkonflikte festgestellt. Moderate Interessenkonflikte hatten eine Enthaltung bei der Abstimmung zur Folge bzw. es fanden Doppelabstimmungen (1x ohne, 1x mit den Betroffenen, anonyme Abstimmung) statt.
Betroffen war davon in dieser Leitlinie eine **modifizierte Empfehlung (Empfehlung 7.9**) aus dem Kapitel „Übergeordnete Therapiekonzepte der genetischen Cholestasesyndrome“. Eine Übersicht der betreffenden Personen inkl. der Begründung bzw. des Themenbezugs für die Enthaltung ist im Report enthalten. Bei der genannten Empfehlung gab es bei der Abstimmung keinen Unterschied zwischen den Konsensstärken (starker Konsens: 100 % vs. 100 %).
Bei der **Gesamtabstimmung aller geprüften Empfehlungen** wurde statistisch überprüft, ob und wie sich die Ergebnisse der Delphi-Abstimmung bei entsprechenden Enthaltungen verändern, mit dem Resultat, dass auch in der Abstimmung mit den Enthaltungen nicht vom Konsens abgewichen wurde (100% vs. 100%). Daher sind bei den Empfehlungen die Abstimmungsergebnisse mit allen Expert*innen angegeben.

Als schützende Faktoren vor Verzerrung werden darüber hinaus die interdisziplinäre, repräsentative Zusammensetzung der Leitliniengruppe sowie die strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation und die öffentliche Konsultationsphase eingeschätzt. Die Beeinflussung durch Interessenkonflikte wurde weiter auch durch die formale zweistufige Konsensbildung und durch die Erstellung der interdisziplinären Arbeitsgruppen reduziert.

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

2.3 Verbreitung und Implementierung

2.3.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie wird neben der Zeitschrift für Gastroenterologie auf den Websites der DGVS (www.dgvs.de) und der AWMF (www.awmf.de) veröffentlicht. Eine englische Version der Leitlinie wird ebenfalls in der Zeitschrift für Gastroenterologie publiziert werden; diese befindet sich derzeit noch in Planung.

Kurzversionen

Nach Veröffentlichung der Leitlinie werden Kurzversionen erstellt, die sich zum einen an Ärzte, die Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen behandeln, und zum anderen an die Patienten selbst richten.

Die **Kurzversion für Ärzte** bündelt die wichtigsten praxisrelevanten Aspekte und Informationen zu Diagnostik, Management und klinischen Besonderheiten – klar aufbereitet und für den klinischen Alltag zusammengefasst:

- Übersichtliche Darstellung zentraler diagnostischer Schritte, klinischer Leitsymptome und therapeutischer Optionen
- Spezifische Hinweise zu Monitoring, Ernährungstherapie und klinischem Management
- Kompakte grafische Aufbereitung der Krankheitsmechanismen und klinischen Charakteristika

Für die **Kurzversion für Patienten** wurden alle Inhalte – darunter Empfehlungen, Hintergrundtexte und Algorithmen – in eine klar verständliche, laiengerechte Sprache übertragen und auf vier Seiten prägnant zusammengefasst. Ergänzend wurden anschauliche Grafiken eingesetzt, um die komplexen Krankheitsbilder sowie deren Unterschiede darzustellen.

Die Erstellung der Kurzversionen für die GCS erfolgte durch Herrn PD Dr. Christian Hudert und Herrn Prof. Dr. Philip Bufler im Auftrag der Leitliniengruppe. Patientenvertreterinnen und -vertreter waren kontinuierlich in den Entwicklungsprozess eingebunden und brachten ihre Perspektiven aktiv in die inhaltliche Ausarbeitung ein.

Die finalen Fassungen wurde sowohl von der Leitliniengruppe als auch von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen geprüft und anschließend formal verabschiedet.

Das Management der Interessenkonflikte erfolgte analog zum Verfahren der zugrunde liegenden Leitlinie (siehe *Kapitel 2.2.3*).

2.3.2 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist für maximal fünf Jahre gültig (die letzte inhaltliche Bearbeitung erfolgte am 23. April 2026: Gültigkeit bis 22. April 2031). Unterjährige Prüfungen zur Bewertung eines möglichen Aktualisierungsbedarfs sind geplant. Die Überarbeitung wird durch die Leitlinienbeauftragten der DGVS initiiert

werden. Als Ansprechpartner steht Ihnen die DGVS Geschäftsstelle (leitlinien@dgvs.de) zur Verfügung.

3 Redaktioneller Hinweis

3.1 Geschlechtsneutrale Formulierung

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

3.2 Partizipative Entscheidungsfindung

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

3.3 Besonderer Hinweis

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

1 Leitlinie – Gallensäuresynthesestörungen

1.1 Klinisches Bild und Differentialdiagnosen

Empfehlung 1.1	**geprüft 2026**
Bei konjugierter Hyperbilirubinämie und normwertiger GGT, ohne Erhöhung der Serumgallensäuren und ohne Juckreiz, **sollten** differentialdiagnostisch Störungen der Gallensäuresynthese ausgeschlossen werden[2-4].	
[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]	

Angeborene Erkrankungen der Gallensäuresynthese (engl. *bile acid synthesis disorders*, BASD) sind sehr seltene Ursachen einer cholestatischen Lebererkrankung bei Neugeborenen, Kindern oder Erwachsenen und können mit neurologischen und anderen Symptomen vergesellschaftet sein (*Tabelle 5*). Dieses Kapitel der Leitlinie bezieht sich auf die Leberbeteiligung bei BASD. Eine konjugierte Hyperbilirubinämie bei normaler GGT, ohne Erhöhung der Serumgallensäuren (GS) sowie ohne Juckreiz nach der Neonatalzeit sollten den Verdacht auf das Vorliegen einer Störung der Gallensäuresynthese lenken [2, 3]. Auch der ansonsten ungeklärte Mangel an fettlöslichen Vitaminen ist ein sensitiver Marker für das Vorliegen einer Störung der Gallensäuresynthese [4].

Hintergrund

Epidemiologie

BASD sind sehr seltene genetische Erkrankungen und werden in der Regel autosomal rezessiv vererbt (*Tabelle 5*). Am häufigsten werden krankheitsursächlichen Varianten im *CYP27A1*-Gen (cerebrotendinöse Xanthomatose) und Genen der peroxisomalen Biogenese (Zellweger-Spektrum-Erkrankungen) detektiert. In einer hoch konsanguinen Kohorte von 15 Kindern mit BASD in Saudi-Arabien wurden am häufigsten krankheitsursächliche Varianten im *HSD3B7*- und *AKR1D1*-Gen nachgewiesen [2]. Insgesamt wird in Saudi-Arabien bei bis zu 2,7% der Neugeborenen mit neonataler Cholestase eine BASD nachgewiesen. Das Geschlechterverhältnis ist ausgeglichen [3].

Klinische Symptome der BASD

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

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

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

1.2 Ätiologie und Pathogenese

Empfehlung 1.2 **geprüft 2026**

Da cholestatische Lebererkrankungen bei Gallensäuresynthesestörungen unbehandelt fatal verlaufen können, soll bei V. a. Gallensäuresynthesestörungen eine frühzeitige Diagnosestellung angestrebt werden[12].

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, Konsens]

Hintergrund

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

Tabelle 5: Formen der BASD

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

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

			keine Cholestase	

*Kandidatengen

1.3 Diagnostik

Empfehlung 1.3 **geprüft 2026**

Bei ungeklärtem Mangel an fettlöslichen Vitaminen sollte das Vorliegen einer Gallensäuresynthesestörung geprüft werden[4].

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Bei BASD findet sich typischerweise folgende Laborkonstellation:

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

Hintergrund

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

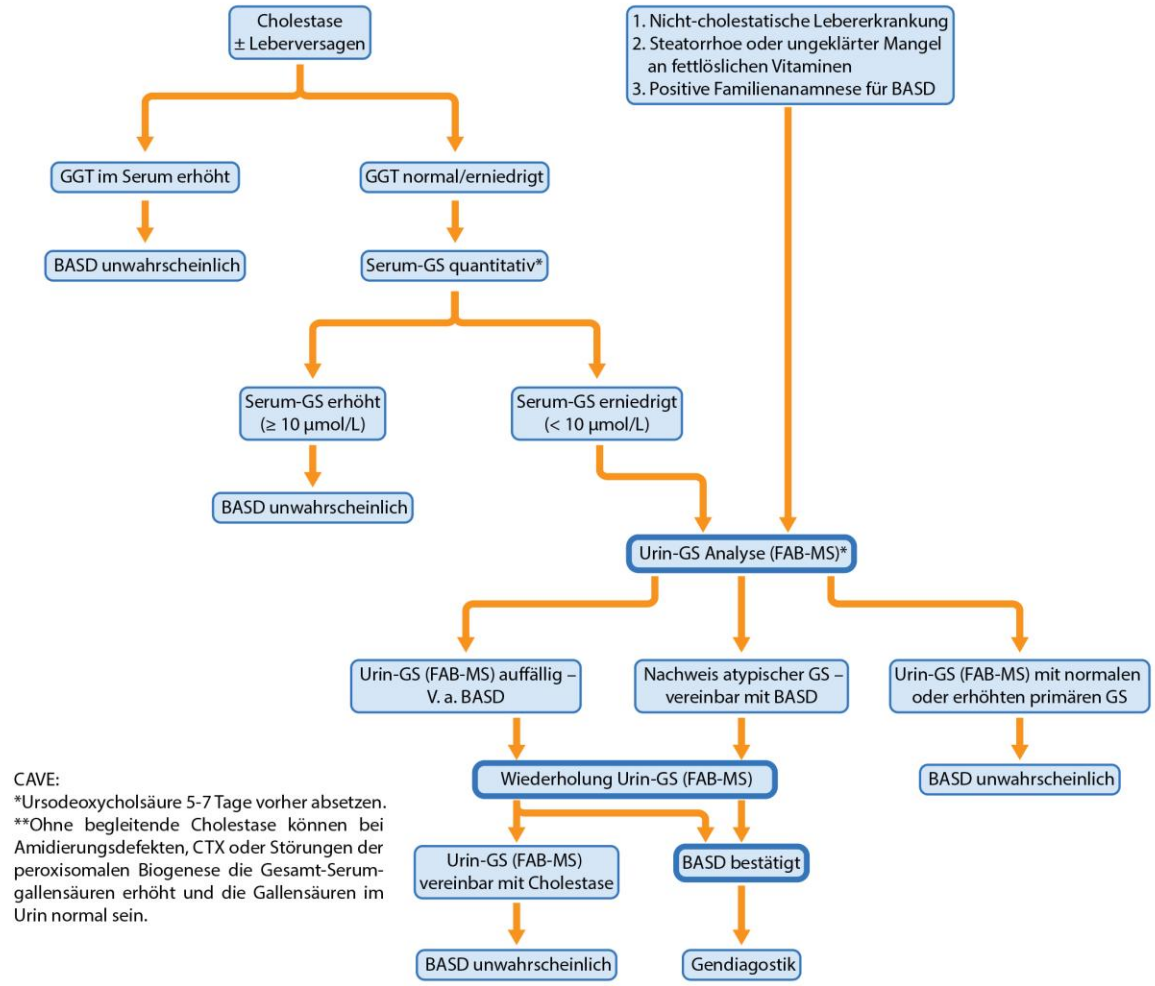


Abbildung 2: Diagnostik bei V. a. Gallensäureynthesestörung

Illustration: www.hegasy.de

GS: Gallensäuren, FAB-MS: fast atom bombardment ionization-mass spectrometry, BASD: Gallensäuresynthesestörung, CTX: cerebrotendinöse Xanthomatose. Nach Al-Hussaini AA et al. 2017[3]

1.4 Therapie

Empfehlung 1.4	**geprüft 2026**

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

[Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Hyperbilirubinämie / Ikterus / Unerwünschte Ereignisse: VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ Gonzales et al. 2009[7], Heubi et al. 2020[12], Heubi et al. 2017[13], Gonzales et al. 2018[36], Suzuki et al. 2024[37]

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

Empfehlung 1.5	**geprüft 2026**
Glycocholsäure **kann** zur Therapie des Aminoacid-N-acyltransferase-Mangels eingesetzt werden. **[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]**	

Cholsäure und Chenodeoxycholsäure sind zur Therapie der BASD zugelassen und unterdrücken die endogene Synthese toxischer Gallensäurederivate, welche die Leber schädigen (siehe *Tabelle 5*). Patienten mit dem sehr seltenen Aminoacid-N-acyltransferase-Mangel (BAAT-Defizienz) profitieren von einer Therapie mit der konjugierten Gallensäure Glycocholsäure [16]. Ursodeoxycholsäure (UDCA) reduziert als tertiäre Gallensäure nicht die endogene Gallensäuresynthese und spielt deshalb keine oder nur eine untergeordnete Rolle bei der Therapie der BASD [32]. Ein positiver Therapieeffekt von UDCA ist bei einzelnen Patienten mit ACOX2-, SLC27A5- und CYP7B1- Defizienz beschrieben [15, 19, 29].

Hintergrund

Patienten mit HSD3B7- oder AKR1D1-Defizienz, die über 20 Jahre mit Cholsäure therapiert wurden, zeigen ein sehr gutes klinisches Outcome mit weitgehend unauffälligem Gallensäurenprofil im Urin, normalisierten Leberwerten und einer histologisch gebesserten oder nicht mehr nachweisbaren Leberzirrhose (14/15 Patienten). Die Verträglichkeit der Cholsäure-Therapie ist dabei gut [7, 36]. Auch eine zweite größere, nicht-randomisierte Beobachtungsstudie (n=53) zeigt, dass die Therapie der BASD (davon 23% Zellweger-Spektrum-Erkrankungen) mit Cholsäure sicher und wirksam ist in Bezug auf eine Verbesserung von AST und ALT, zur Normalisierung der Gallensäureausscheidung sowie signifikant besseren Größen- und Gewichtsentwicklung führt. Keine der registrierten Nebenwirkungen wurde auf die Therapie mit Cholsäure zurückgeführt. 31/53 Patienten (58%) waren bereits viele Jahre vor Studienbeginn auf eine Langzeittherapie mit Cholsäure eingestellt, was auf die anhaltende therapeutische Wirksamkeit hinweist [12, 13]. Vergleichbare Ergebnisse wurden kürzlich in einer weiteren, kleinen retrospektiven Fallserie (n=16) von Patienten mit AKR1D1-Defizienz erhoben. Keiner der Patienten musste lebertransplantiert werden [6]. Auch Patienten mit Zellweger-Spektrum-Erkrankungen sprechen sehr gut auf die Therapie mit Cholsäure an und haben bei frühem Therapiebeginn eine erhaltene Leberfunktion sowie weitgehend normale psychomotorische Entwicklung [14].

Bei der sehr seltenen CYP7B1-Defizienz wird in zwei Fallberichten das positive Ansprechen auf eine Therapie mit Chenodeoxycholsäure [18, 38] und in einem zweiten Fallbericht auf die Therapie mit UDCA [19] beschrieben.

1.5 Monitoring und Verlaufskontrollen

Empfehlung 1.6 **geprüft 2026**

Neben der Bestimmung von konjugiertem Bilirubin, GGT, ALT, Blutbild und Gerinnung (INR) **sollten** bei Gallensäuresynthesestörungen alle 3-6 Monate die fettlöslichen Vitamine im Serum kontrolliert werden.
Unabhängig von dem Vorliegen einer Leberzirrhose **sollte** eine leitliniengerechte Früherkennung auf ein hepatozelluläres Karzinom erfolgen (s. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome).

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Bildgebende Verfahren wie Sonographie **können** einen Hinweis für das Ausmaß einer Leberfibrose geben und zur Verlaufskontrolle bei Gallensäuresynthesestörungen herangezogen werden[38].

[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]

Patienten mit BASD sollten langfristig in hepatologischen Spezialambulanzen für Kinder oder Erwachsene betreut werden. Wie bei anderen cholestatischen Erkrankungen muss besonders bei Kindern auf ein Perzentilen-gerechtes Gedeihen (Körpergewicht, Körpergröße) geachtet werden [38].

Hintergrund

Komplikationen und Prognose

Insbesondere bei HSD3B7-Defizienz als einer der häufigsten Formen der BASD kann zum Zeitpunkt Diagnosestellung eine schwere, Vitamin D-refraktäre Rachitis vorliegen [39]. Die meisten BASD manifestieren sich bereits in der Neonatalzeit. Unbehandelt kann es zur fortschreitenden Leberzirrhose mit der Notwendigkeit zur Lebertransplantation kommen, wobei sich die Unterformen der BASD in Hinblick auf Morbidität und Mortalität sowie dem Risiko der Entwicklung einer chronischen Lebererkrankung sowie eines hepatozellulären Karzinoms deutlich unterscheiden (siehe *Tabelle 5*).

2 Leitlinie – Biliäre Stoffwechselstörungen

2.1 Klinisches Bild und Differentialdiagnosen

Empfehlung 2.1 **geprüft 2026**

Bei Vorliegen einer unkonjugierten Hyperbilirubinämie oder einer gemischt konjugierten/unkonjugierten Hyperbilirubinämie ohne Zeichen für Hämolyse, Cholestase oder Leberzellschädigung **sollten** unabhängig vom Lebensalter differentialdiagnostisch Bilirubinstoffwechselstörungen abgeklärt werden[40].

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Empfehlung 2.2 **geprüft 2026**

Bei Patienten mit Gilbert-Meulengracht-Syndrom, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson-Syndrom und Rotor-Syndrom **sollten** unspezifische, klinische Beschwerden differentialdiagnostisch abgeklärt und nicht unmittelbar durch die Bilirubinstoffwechselstörung erklärt werden[40].

[Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens]

Bilirubin-Stoffwechselstörungen (BSS) sind genetische Erkrankungen unterschiedlicher Häufigkeit mit autosomal-rezessivem Erbgang. Gemeinsames Leitsymptom ist eine konjugierte oder unkonjugierte, nicht-hämolytische Hyperbilirubinämie, die sich je nach Ausprägungsgrad klinisch als Ikterus präsentiert. Laborchemische Zeichen der Leberzellschädigung, Cholestase oder Leberfunktionsstörung zeigen sich bei diesen Erkrankungen in der Regel nicht [41].

Grundsätzlich können unterschieden werden: Störungen der Bilirubinkonjugation aufgrund von biallelischen Varianten im *UDP-Glukuronosyltransferase-1A1*-Gen (*UGT1A1*) (Gilbert-Meulengracht-Syndrom (GMS) und Crigler-Najjar-Syndrom (CNS)), die zu einer unkonjugierten Hyperbilirubinämie führen, sowie benigne Störungen des hepatobiliären Transports von Bilirubin zum Beispiel durch biallelische Varianten im *ABCC2*-Gen (Dubin-Johnson-Syndrom (DJS)) oder durch gleichzeitig biallelisch vorliegenden Varianten in den Genen *SLCO1B1* und *SLCO1B3* (Rotor-Syndrom (RS)), welche mit einer gemischt primär konjugierten Hyperbilirubinämie einhergehen [41].

Hintergrund

Epidemiologie

Daten zur Prävalenz der verschiedenen Bilirubin-Stoffwechselstörungen sind in *Tabelle 6* ausgeführt. Während das GMS häufig ist und mit einer Prävalenz von über 8% in der deutschen Bevölkerung beschrieben wird [42, 43], sind das CNS, RS oder DJS sehr seltene Erkrankungen.

Klinische Symptome der Bilirubin-Stoffwechselstörungen

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

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

Durch Restaktivität der UDP-Glucuronosyltransferase ist beim CNS Typ 2 die Hyperbilirubinämie weniger stark ausgeprägt und das Risiko für die Entwicklung eines Kernikterus auch ohne Phototherapie gering. Außerdem kann beim CNS Typ 2 eine ausgeprägte Hyperbilirubinämie durch pharmakologische Enzyminduktoren wie Phenobarbital therapiert werden [44].

Benigne BSS wie GMS, DJS und RS sind bis auf milde, rezidivierende Ikterusschübe (unkonjugierte Hyperbilirubinämien selten >150 µmol/l) ohne Zeichen einer Hämolyse trotz bekannter Trigger-Faktoren (siehe *Tabelle 6*) meist asymptomatisch, wobei auch unspezifische Symptome, wie Oberbauchschmerzen und Fatigue berichtet werden [41]. Diese unspezifischen Beschwerden stehen aber nicht unbedingt im pathophysiologischen Zusammenhang mit der BSS und sollten daher differentialdiagnostisch abgeklärt werden [40].

Bei allen Formen der benignen BSS wie GMS, DJS und RS sind selten Fälle eines prolongierten neonatalen Ikterus berichtet worden. Häufiger jedoch präsentieren sie sich erst im Jugendlichen- oder Erwachsenenalter. Das GMS manifestiert sich meist erst nach der Pubertät, wenn es durch den Einfluss der Geschlechtshormone zu höheren Bilirubinkonzentrationen im Serum kommt. Aufgrund des geschlechtsspezifisch höheren Bilirubinspiegels manifestiert sich das GMS häufiger beim männlichen Geschlecht [45, 46]. Aufgrund des milderen Verlaufs wird die Diagnose beim DJS und RS oft erst im Erwachsenenalter gestellt. Allerdings sind auch Verläufe mit einem klinischen Bild ähnlich einer neonatalen Cholestase in Neugeborenenalter beschrieben [47] (Rotor Syndrome), [48-52] (Dubin-Johnson Syndrom). Auch in der Schwangerschaft kann es zu höheren Bilirubinspiegeln kommen, aber im Gegensatz zur Schwangerschaftscholestase sind die Patienten meist asymptomatisch und haben keinen Pruritus. Das GMS ist mit einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber der Toxizität bestimmter Medikamente assoziiert (siehe *Tabelle 7*) [53].

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

	Gilbert-Meulengracht-Syndrom	**Crigler-Najjar-Syndrom Typ 1, schwere Verlaufsform** (OMIM: 218800, ORPHA: 79234) [54-57]	**Crigler-Najjar-Syndrom Typ 2, milde Verlaufsform** (OMIM:606785, ORPHA:79235)	**Dubin-Johnson-Syndrom** (OMIM: 237500, ORPHA 234) [50-52]	**Rotor-Syndrom** (OMIM:237450, ORPHA:3111)
***Gen*/Vererbungsmodus**	*UGT1A1*, autosomal rezessiv	*UGT1A1*, autosomal rezessiv	*UGT1A1*, autosomal rezessiv	*ABCC2*, autosomal rezessiv	*SLCO1B1/3*, autosomal rezessiv, digenisch
Prävalenz	>8%, m>w	<1:1.000.000	<1:1.000.000	<1:1.000.000	<1:1.000.000
Klinik (außer Ikterus)	Unspezifische Oberbauchbeschwerden, selten neonatale Cholestase.	Risiko für Kernikterus mit schlechter Prognose, Risiko Gallensteine, Risiko für Leberfibrose	Risiko für Kernikterus gering, (eine Variante mit Gefahr des Übergangs in Leberzirrhose beschrieben)	asymptomatisch, selten neonatale Cholestase	asymptomatisch, selten neonatale Cholestase

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

2.2 Ätiologie und Pathogenese

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

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

Das RS führt zu einer konjugierten Hyperbilirubinämie aufgrund von inaktivierenden Varianten im *SLCO1B1* und *SLCO1B3* Gen (digenische Erkrankung), welche für die an der sinusoidalen Hepatozytenmebran gelegenen Transporter OATP1B1 und OATP1B3 kodieren [58].

Hintergrund

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

Gilbert und Lereboulet beschrieben erstmals eine transiente milde, unkonjugierte Hyperbilirubinämie ohne Vorliegen einer Hämolyse [59], was 1946 durch Meulengracht und 1962 durch Arias bestätigt wurde [60]. Erst 1991 wurde das entscheidende Enzym, die Bilirubin UDP-Glucuronosyltransferase (UGT), kloniert [61]. Varianten im Gen dieses Enzyms sind auch ursächlich für das CNS [57, 62]. Bei vollständigem Fehlen der Enzymfunktion zeigt sich beim CNS Typ 1 bereits nach der Geburt eine ausgeprägte, un-

konjugierte Hyperbilirubinämie mit Ikterus und der Gefahr einer Schädigung des zentralen Nervensystems (ZNS) durch Einlagerung von unkonjugiertem Bilirubin im Bereich der Basalganglien. Unbehandelt verläuft das CNS Typ 1 tödlich. Verbleibt wie beim CNS Typ 2 eine geringe (<10%) Restaktivität des Enzyms (UGT1A1), ist die unkonjugierte Hyperbilirubinämie weniger ausgeprägt, wodurch der Zeitpunkt der Diagnosestellung variiert (Neugeborenenalter bis Adoleszentenalter).
Das GMS als milde Variante einer Glukuronidierungsschwäche ist mit der Variante *UGT1A1*28* der Uridindiphosphat-5'-Glukuronosyltransferase assoziiert [63]. Der Nachweis der homozygoten *UGT1A1*28*-Variante, welche einer Insertion von zwei Basen in der Promotorregion des *UGT1A1*- der repetitiven TATA Box- (A(TA) 7 TAA-Allel oder *UGT1A1*28*) entspricht, ist dabei typisch. Die Analyse des *UGT1A*-Genortes hat in den letzten 20 Jahren zur Identifikation von weit über 100 genetischen Varianten (Polymorphismen) geführt, die häufig zusammen mit der *UGT1A1*28*-Variante des GMS detektiert werden [64].

2.3 Diagnostik

Empfehlung 2.3 **geprüft 2026**

Bei Bilirubin-Stoffwechselstörungen (Gilbert-Meulengracht-Syndrom, Crigler-Najjar-Syndrom, Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom) **sollte** keine invasive Diagnostik wie eine Leberbiopsie oder ERCP durchgeführt werden[41].

[Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens]

Empfehlung 2.4 **geprüft 2026**

Zur Vermeidung unnötiger Diagnostik oder bei Risikofaktoren für eine Irinotecantoxizität **kann** zur Abklärung der Ätiologie von Bilirubin-Stoffwechselstörungen wie Gilbert-Meulengracht-Syndrom, Crigler-Najjar-Syndrom, Dubin-Johnson-Syndrom und Rotor-Syndrom eine molekulargenetische Analyse durchgeführt werden[40].

[Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens]

Empfehlung 2.5 **geprüft 2026**

Bei Neugeborenen mit anhaltend therapiebedürftiger, unkonjugierter Hyperbilirubinämie **soll** nach Ausschluss einer Hämolyse das Vorliegen eines Crigler-Najjar-Syndroms abgeklärt werden[51].

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Empfehlung 2.6 **geprüft 2026**

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

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Empfehlung 2.7 **geprüft 2026**

Bei konjugierter Hyperbilirubinämie ohne Cholestase **sollte** eine Urin-Koproporphyrinanalyse zur Abklärung eines Dubin-Johnson-Syndroms durchgeführt werden[51, 52].

[Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens]

Die Diagnose von BSS kann in der Regel anhand der klinischen Symptome, welche je nach Präsentationsalter unterschiedlich sein können, und einzelner Laborparameter gestellt werden. Typischerweise ist das unkonjugierte (CNS und GMS) oder konjugierte (DJS und RS) Bilirubin erhöht ohne laborchemische Zeichen der Hämolyse, Leberzellschädigung oder Cholestase. Die Diagnose kann durch eine molekulargenetische Analyse bestätigt werden. Zusätzlich kann beim DJS und RS die Koproporphyrinanalyse im Urin diagnostisch hilfreich sein (siehe *Tabelle 6*). Aufgrund der konjugierten Hyperbilirubinämie ist bei Neugeborenen die Abgrenzung zu Gallengangatresie, alpha-1-Antitrypsin-Defizienz oder Alagille-Syndrom wichtig, aber mitunter auch schwierig (Ref. AWMF S2k-LL neonatale Cholestase 2022). Eine Urin-Koproporphyrin-Isomer-Bestimmung unterstützt die Diagnosestellung und ist in der Regel schneller als die molekulargenetische Diagnostik zu erhalten.
Invasive Untersuchungen wie Leberbiopsien oder eine endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie sind nicht indiziert [41].

Die laborchemische Diagnostik bei V. a. Bilirubinstoffwechselstörungen beinhaltet:

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

Hintergrund

Diagnostik bei Präsentation im Neugeborenenalter

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

Phototherapie die Serumwerte für unkonjugiertes Bilirubin wieder stark ansteigen, was beim physiologischen Neugeborenenikterus nur begrenzt der Fall ist [51]. In diesem Fall sollte daher keine vorzeitige Entlassung in die Häuslichkeit nach der Geburt erfolgen, sondern differentialdiagnostisch ein CNS ausgeschlossen werden. Eine molekulargenetische Diagnosesicherung wird empfohlen. Darüber hinaus sollte getestet werden, ob eine Reduktion des Serum-Bilirubins durch Enzyminduktion möglich ist (z.B. durch Phenobarbital). Das CNS Typ 2 kann sich initial sowohl in oben beschriebener Form präsentieren und im Verlauf stabiler werden, sich erst in der Adoleszenz unter Hormonschwankung manifestieren oder sich zu jeder Lebenszeit durch Sklerenikterus zeigen [51].

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

Diagnostik bei Präsentation im Jugendlichen- und Erwachsenenalter

Bei Erwachsenen, bei denen als Zufallsdiagnose im Rahmen einer Blutentnahme ein leicht erhöhtes unkonjugiertes Bilirubin gefunden wird, ist differentialdiagnostisch primär an das GMS zu denken. Die Diagnose kann bei Vorliegen einer isolierten unkonjugierten Hyperbilirubinämie ohne Hämolysezeichen sowie normalen Transaminasen, Cholestase- und Leberfunktionsparametern klinisch gestellt werden. Rezidivierende, asymptomatische Episoden eines Sklerenikterus sind typisch [40]. Ein positiver molekulargenetischer Test auf *UGT1A1*28* Homozygotie unterstützt die Diagnose eines GMS. Bei diagnostischer Unsicherheit, wie z. B. dem Verdacht auf Medikamententoxizität, kann die genetische Testung durchgeführt werden, um unnötige Diagnostik wie z.B. eine Leberbiopsie zu vermeiden. Früher verwendete Methoden, wie der Fasten- oder Nikontinsäuretest sowie die Phenobarbital-Stimulation spielen aufgrund ihrer niedrigen diagnostischen Spezifität keine Rolle mehr [65].
Das GMS wird manchmal erst nach Gabe von Medikamenten, die einen suppressiven Effekt auf die UGT1A1-Expression haben oder kompetitive Substrate zu Bilirubin sind, klinisch manifest. Ein Beispiel ist das Auftreten eines Ikterus nach Gabe von Atazanavir in der HIV-Therapie, worauf hin eine Umstellung der Therapie erforderlich ist. Eine präemptive genetische Diagnostik wird aufgrund der eingeschränkten prognostischen Aussagekraft im Allgemeinen nicht empfohlen [66]. Für das Chemotherapeutikum Irinotecan ist bei Patienten mit GMS ein vier- bis fünffach erhöhtes Risiko für schwere Neutropenien und ein zweifach erhöhtes Risiko für Diarrhoen beschrieben [67]. Nach Empfehlung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte kann eine *UGT1A1*-Genotypisierung bei Patienten, die eine Irinotecan-Dosierung von >180 mg/m^2 Körperoberfläche erhalten und bei geschwächten Patienten durchgeführt werden, um jene mit einer verringerten UGT1A1-Aktivität und damit erhöhtem Risiko für

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

Bei rezidivierendem Ikterus, der mit einer gemischten, primär konjugierten (über 50% des Gesamtbilirubins) Hyperbilirubinämie und unauffälligen Transaminasen, Cholestase- und Leberfunktionsparametern einhergeht, sollte differentialdiagnostisch an das sehr seltene DJS oder RS gedacht werden. Die Gesamtbilirubinspiegel im Serum liegen meist nicht höher als 5 mg/dl, können aber auch bis über 20 mg/dl ansteigen. Auch bei Erwachsenen ist die Analyse der Ausscheidung von Koproporphyrin im Urin für die Diagnosestellung eines DJS oder RS hilfreich. Normalerweise bestehen 75% der Urin- Koproporphyrine aus Koproporphyrin III. Beim DJS ist die Gesamt-Koproporphyrin Ausscheidung im Urin normal, besteht jedoch zu über 80% aus Koproporphyrin I. Beim RS hingegen kommt es durch Hemmung der biliären Ausscheidung zu einer unspezifischen sekundären Porphyrinurie. Hier sind die Gesamt-Koproporphyrine im Urin um mehr als das Zweifache erhöht bei einer Koproporphyrin I Fraktion von etwa 65% bei Homozygotie [68]. Durch den molekulargenetischen Nachweis von Varianten im *ABCC2*-Gen beim DJS und von kombinierten, inaktivierenden Varianten in den Genen *SLCO1B1* und *SLCO1B3* beim RS kann die Diagnose gesichert werden. Methoden wie die Bromosulphthalein-Clearance zur Unterscheidung werden aufgrund der niedrigen Spezifität und möglicher Komplikationen, wie einem anaphylaktischen Schock, nicht mehr empfohlen [68, 69]. Eine Leberbiopsie ist nicht indiziert, zeigt beim DJS aber typische dunkle, lysosomale Pigmentablagerungen.

2.4 Therapie

Empfehlung 2.8 **geprüft 2026**

Bei einem Crigler-Najjar-Syndrom Typ 1 (kein Ansprechen auf Phenobarbital) **soll** die Phototherapie durch spezifische, individualisierte Ganzkörperbestrahlung mit blauem Licht erfolgen[54, 55].

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

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

Hintergrund

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

kürzere Phototherapieblöcke pro Tag sind effektiver als ein langer Block. Der Bedarf an Bestrahlungsstärke wächst mit Körpervolumen und sollte bei einem Wellenlängenbereich von 460 nm bis 490 nm (475-478 nm) im Bereich von 30 µW/cm^2/nm bis100 µW/cm2/nm (Erwachsene) liegen. In der Akutphase ist auf den Bilirubin-Albumin Quotienten (beides in µmol/l) zu achten, der möglichst <0.7 und auf jeden Fall <1 sein sollte. Gegebenenfalls ist die Notwendigkeit einer Austauschtransfusion gegeben. Weiterhin sollte frühzeitig UDCA zur Vermeidung der Bildung von Pigmentgallensteinen eingesetzt werden. Bei Versagen der Phototherapie ist die Lebertransplantation die einzige therapeutische Möglichkeit. Zukünftige Optionen könnten eine Gentherapie beinhalten, die sich an den ersten Patienten schon effektiv und sicher gezeigt hat [70].

Benigne BSS wie DJS und RS bedürfen keiner spezifischen Therapie. Die neonatale Cholestase bei DJS ist benigne und selbstlimitierend. Je nach Ausprägungsgrad der Cholestase ist eine unterstützende Therapie indiziert (MCT-reiche Kost, fettlösliche Vitamine, UDCA) (https://register.awmf.org/assets/guidelines/068-015l_S2k_Cholestase-im-Neugeborenenalter_2022-08.pdf). Der Verzicht auf das Stillen von Neugeborenen ist nicht notwendig. Bei gastrointestinalen Problemen oder Gedeihstörung kann es aber sinnvoll sein, eine Teilmenge der Nahrung durch MCT-reiche Nahrung zu ergänzen.

Tabelle 7: Therapie bei Bilirubin-Stoffwechselstörungen

M. Meulengracht/Gilbert Syndrom	Crigler-Najjar-Syndrom Typ 1 (schwerer Typ)	Crigler-Najjar-Syndrom Typ 2 (milder Typ)	Dubin-Johnson-Syndrom	Rotor-Syndrom
Keine	Lebenslange Phototherapie (6-12h/d) Austauschtransfusion und Albumininfusion bei unkontrolliertem Bilirubinanstieg Calcium-carbonat: 2.5 mmol/kg pro Tag UDCA Lebertransplantation Zukünftig: Gentherapie [70]	In der Regel keine spezifische Therapie notwendig ggf. Phototherapie ggf. vorübergehend bzw. dauerhafte Enzyminduktion durch Phenobarbital	Keine Bei neonataler Hepatitis/Cholestase UDCA (15 mg/kg in 2 ED)[71, 72]	Keine

2.5 Monitoring und Verlaufskontrollen

Empfehlung 2.9 **geprüft 2026**

Patienten mit Crigler-Najjar-Syndrom **sollten** an einer für seltene Lebererkrankungen spezialisierten Einrichtung betreut werden[54, 56, 73].

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Die Hyperbilirubinämie bei der schweren Form des CNS (Typ 1) besteht über das gesamte Leben fort und kann nur durch tägliche Phototherapie unterhalb der neurotoxischen Grenze gehalten werden.

Diese Patienten sollten an Zentren mit Erfahrungen in Bezug auf seltene Krankheiten und der Möglichkeit kindlicher Lebertransplantation angebunden werden. Die Überprüfung und Wartung der Phototherapie-Anlage muss je nach Lampentechnik bis z.B. monatlich erfolgen. Weiterhin sind bei Patienten mit Phototherapie-pflichtigem CNS Typ 1 regelmäßige Bilirubin-Kontrollen während der Phototherapie (z.B. kapillär im häuslichen Setting) sowie jährlich eine hepatologische Verlaufskontrolle und dermatologische Vorsorge vorgesehen. [56].

2.6 Komplikationen und Prognose

Empfehlung 2.10 **geprüft 2026**

Patienten mit Gilbert-Meulengracht-Syndrom **sollen** über Trigger-Faktoren und mögliche Arzneimitteltoxizität, insbesondere bei Therapie mit Irinotecan informiert werden[53].

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Benigne BSS (GMS, DJS, RS) sind nicht mit chronischer Leberinflammation, Fibrogenese oder histologischen Auffälligkeiten assoziiert und die Gesamtprognose ist sehr gut [74]. Es besteht sogar die Möglichkeit von gesundheitlichen Vorteilen durch gering erhöhte Bilirubinwerte, wie es für das GMS gezeigt wurde. In großen Kohortenstudien wie der Framingham Heart Studie und der UK Biodatenbank waren leicht erhöhte Bilirubinspiegel mit einem niedrigeren Risiko für kardiovaskuläre Risikofaktoren oder eine kardiovaskuläre Erkrankung assoziiert [75, 76]. Weiterhin gibt es Hinweise auf eine verringerte Inzidenz von malignen Erkrankungen wie Lungenkarzinom [77] oder Endometriumkarzinom [78] und nicht zuletzt wurde über verringerte Mortalität bei Hyperbilirubinämie aufgrund eines GMS gegenüber der Kontrollgruppe berichtet [79]. Es besteht allerdings durch die verringerte Metabolisierung das erhöhte Risiko für unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen, wie bekannt für Irinotecan und Atazanavir bei GMS (siehe *Tabelle 8*).

Die Prognose der schweren Form des CNS (Typ 1**)** ist abhängig von der Region des Wohnortes des Patienten. In den Industrienationen mit optimalem Zugang zu Phototherapie sind die Mortalität und Morbidität gering [56]. Patienten mit CNS Typ 1 sind immer ikterisch, was zu psychosozialen Problemen führen kann. Die Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Bilirubin-Gallensteine und möglicherweise auch für die Entwicklung einer Leberfibrose unterschiedlicher Ausprägung, die Häufigkeiten variieren je nach Kollektiv [55, 80]. Die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms wurde beim CNS bislang noch nicht beschrieben.

Die Morbidität des CNS Typ 2 ist gering. Patienten mit Phenobarbital-Abhängigkeit klagen über Nebenwirkungen wie Müdigkeit. Andere Patienten klagen bei erhöhten Bilirubinwerten über “brain fog” Die Mortalität ist gegenüber der Normalbevölkerung nicht erhöht, allerdings wurde kürzlich eine spezifische genetische Variante beschrieben, die bei den betroffenen Patienten zu einer Leberzirrhose führen kann [73].

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

	Medikament	Quelle
Etablierte Toxizitätsreaktionen	**Irinotecan** Risikoallele: UGT1A1*28 (A(TA)$_7$TAA), UGT1A7*3 (N129K/R131K/W208R), UGT1A7*12 (-57T>G) Hauptrisiko-Allel bei Japanern: UGT1A1*6 (211G>A)	81-86
	Atazanavir Risikoallele: UGT1A1*28 (A(TA)$_7$TAA), UGT1A3*2a (-66T>C), UGT1A7*3 (N129K/R131K/W208R), UGT1A7*12 (-57T>G)	86-88
	Indinavir Risikoallele: UGT1A1*28 (A(TA)$_7$TAA), UGT1A3*2a (-66T>C), UGT1A7*3 (N129K/R131K/W208R), UGT1A7*12 (-57T>G)	88-90
UGT1A1 Substrate (potentielles Risiko)	Gemfibrozil	91
	Ezetimib	91
	Simvastatin, Atorvastatin, Cerivastatin	92
	Ethinylöstradiol	93
	Buprenorphin	94
	Fulvestrant	95
	Ibuprofen, Ketoprofen	96
	Interferon + Ribavirin	97
Ernährung und UGT1A1	höhere UGT1A1-Aktivität bei Frauen mit UGT1A1*28 durch Zitrusfrüchte und Rutaceae	98
	Kampo und japanische Medizinkräuter inhibieren SN-38 und b-östradiol-3 Glukuronidierung	99

2.7 Spezifische Aspekte zur Transition bei CNS

Die internistischen Gastroenterologen in Deutschland hatten bisher wenig Berührung mit CNS Patienten, die Phototherapie-pflichtig sind, weil die Patienten bisher meistens vor dem achtzehnten Lebensjahr eine Lebertransplantation erhalten haben. Aufgrund der verbesserten Qualität der Phototherapie und der zunehmenden Hoffnung einer zukünftigen Gentherapie hat sich dies geändert. Somit sind die Erfahrungen in der Betreuung dieser Patienten und der Phototherapie bei internistischen Gastroenterologen gering. Deshalb sind eine gute Transition, ein guter Transfer und ein guter Austausch zwischen den pädiatrischen und internistischen Gastroenterologen wichtig.

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

- Job und Phototherapie
- Schlafrhythmus
- Beziehung und Phototherapie
- Reisen und Phototherapie
- Soziale Stigmatisierung

- „Versorger“ für die Phototherapie (Wartung, Überprüfung)
- Lebertransplantation, wenn die Phototherapie ineffektiv wird

3 Leitlinie – Syndromale Erkrankungen mit Cholestase

3.1 Definition und Differentialdiagnosen

Empfehlung 3.1	**geprüft 2026**
Bei Vorliegen einer Cholestase **sollten** auch syndromale Erkrankungen differenzialdiagnostisch abgeklärt werden. **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**	

Hintergrund

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

3.2 Diagnostik

Bei der Diagnosesicherung syndromaler Erkrankungen mit Cholestase spielt die molekulargenetische Diagnostik eine wichtige Rolle. Aufgrund der Vielzahl an betroffenen Genen wird in der Regel ein Whole-Exome Sequencing (WES) mit Paneldiagnostik durchgeführt (siehe *Kapitel 6, Genetische Diagnostik).* Bei unklaren Befunden kann in einem zweiten Schritt eine Trio-Sequenzierung (Untersuchung des betroffenen Patienten und beider Eltern) oder eine Whole-Genome Sequenzierung (WGS) sinnvoll sein. Die direkte Sequenzierung einzelner Gene („Sanger"-Sequenzierung) wird nur bei spezifischen Fragestellungen empfohlen [100].

Empfehlung 3.2	**geprüft 2026**
Bei Vorliegen einer syndromalen cholestatischen Erkrankung **soll** eine interdisziplinäre Behandlung in einer dafür spezialisierten Einrichtung erfolgen. **[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**	

Hintergrund

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

und ist nach erfolgter Diagnosestellung anzubieten. Hierbei wird unter anderem das Wiederholungsrisiko bei weiterem Kinderwunsch der Eltern oder Kinderwunsch der betroffenen Patienten thematisiert [100]

3.3 Spezifische syndromale Erkrankungen mit Cholestase

3.3.1 Alagille-Syndrom

Epidemiologie und Definition

Das prototypische Beispiel für eine syndromale Erkankung mit Cholestase ist das Alagille-Syndrom (ALGS), eine autosomal dominant vererbte Multisystemerkrankung mit einer Prävalenz von 1:30.000 bis 1:45.000. Die Ausprägung der unterschiedlichen Organmanifestationen ist variabel [101]. Das Vorhandensein von drei von fünf bzw. sieben diagnostischen Kriterien definiert das Alagille Syndrom. Die fünf „klassischen" Major-Kriterien sind die Cholestase (aufgrund einer intrahepatischen Gallenganghypoplasie), Veränderungen am Auge (Embryotoxon posterius), typische Auffälligkeiten des Gesichts (tiefliegende Augen, prominente Stirn, ein schmales Kinn), Herzfehler (z.B. Pulmonalarterienstenose) und Skelettveränderungen (Schmetterlingswirbel). Unlängst wurden diese fünf Kriterien durch zwei weitere Kriterien ergänzt, nämlich durch das Vorhandensein von Nieren- und Gefäßanomalien, erstere treten als strukturelle (Nierenzysten) oder funktionelle (renal tubuläre Azidose) Veränderungen und letztere z.B. in Form intrakranieller Aneurysmen, renovaskulärer Veränderungen oder eines „mid aortic syndrome" auf [102]. (siehe *Tabelle 9*).

Empfehlung 3.3 **geprüft 2026**

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

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Tabelle 9: Klinisch-diagnostische Kriterien des Alagille-Syndoms[102]

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

Hintergrund

Bei positiver Familienanamnese sind zur Diagnosestellung des ALGS weniger diagnostische Kriterien erforderlich. Der Nachweis einer krankheitsursächlichen Variante in den Genen *JAG1* oder *NOTCH2*

in Kombination mit einer positiven Familienanamnese ist ausreichend, um die Diagnose zu stellen. Sollte ein Patient mit einer positiven Familienanamnese für das ALGS jedoch nicht auf eine genetische Prädisposition untersucht worden sein oder keine krankheitsursächliche Varianten identifiziert werden, genügen zwei diagnostische Kriterien, um die Diagnose zu bestätigen [102, 103].

Herz-Kreislauf-Manifestationen werden bei 90–97%[104] der Patienten mit ALGS beobachtet [101]. Typische kardiovaskuläre Läsionen umfassen eine Pulmonalarterienstenose oder -hypoplasie sowie intrakardiale Anomalien, wie Fallot-Tetralogie mit oder ohne Pulmonalatresie. Bei ungefähr 40% der Patienten wird eine Nierenbeteiligung beobachtet. Neurovaskuläre Anomalien werden bei 15% der Patienten mit ALGS beobachtet und haben einen hohen Einfluß auf die Mortalität [105].

Diagnostik

Das ALGS wird durch krankheitsursächliche Varianten in *JAG1* und *NOTCH2* verursacht[106]. In >95% der Fälle werden krankheitsursächliche Varianten in *JAG1* nachgewiesen [101]. Patienten mit ALGS benötigen in Anbetracht der multiplen Organmanifestationen die Evaluation durch ein multidisziplinäres Team aus den Bereichen der Hepatologie, Genetik, Kardiologie und Nephrologie, der Ophthalmologie sowie der Neurologie und ggf. der Neurochirurgie[107].

Therapie

Das Behandlungsprinzip der Lebererkrankung bei Patienten mit ALGS unterscheidet sich, wie bei den anderen syndromalen Erkrankungen mit Cholestase, nicht von der Cholestasetherapie ohne begleitende syndromale Erkrankung (siehe *Kapitel 7*). Das am meisten die Lebensqualität bei ALGS beeinträchtigende Symptom ist der Juckreiz. Nicht beherrschbarer Juckreiz ist die häufigste Indikation zur Lebertransplantation im Kindesalter [106]. Spezifische Therapieaspekte des ALGS sind im *Abschnitt 7.3.1* aufgeführt.

Die Therapie der extrahepatischen Manifestationen bei ALGS sollte in spezialisierten Zentren von multidisziplinären Teams durchgeführt werden. Chirurgische Therapieoptionen beinhalten z. B. korrigierende Eingriffe bei zerebralen Aneurysmen (bei symptomatischen oder Ruptur-gefährdeten Fällen) oder bei strukturellen Nierenanomalien bis hin zur Nierentransplantation bei terminaler Niereninsuffizienz. Patienten mit kardialer Beteiligung benötigen mitunter intravaskuläre Interventionen oder korrigierende Herzoperationen[108].

Statement	**3.4**	**geprüft 2026**
Die symptomatische Behandlung der Cholestase, die im Rahmen einer syndromalen Erkrankung auftritt, unterscheidet sich grundsätzlich nicht von der einer Cholestase ohne begleitende syndromale Erkrankung. **[Expertenkonsens, starker Konsens]**		

Monitoring und Verlaufskontrolle

Es ist davon auszugehen, dass viele Kinder und Jugendliche mit ALGS aufgrund der jüngsten therapeutischen Fortschritte in der Therapie der Cholestase und vor allem des Juckreizes durch IBAT-Inhibitoren bis ins Erwachsenenalter nicht lebertransplantiert werden müssen [109]. Das Risiko für Komplikationen aufgrund extrahepatischer Krankheitsmanifestationen bleibt jedoch weiterhin lebenslang bestehen. Empfehlungen für eine entsprechende medizinische Überwachung wurden jüngst publiziert[103] und enthalten neben einem halbjährlichen HCC-Screening mittels Sonographie und AFP-Bestimmung und einer jährlichen nephrologischen Kontrolluntersuchung anlassbezogene Untersuchungen, um cerebrovaskuläre Blutungen und Schwangerschaftskomplikationen zu verhindern [103, 110].

Empfehlung 3.5	**geprüft 2026**
Bei der Diagnose und der Nachsorge eines Patienten mit Alagille-Syndrom **sollen** hepatische und extrahepatische (z.B. kardiale, nephrologische, neurovaskuläre) Manifestationen berücksichtigt werden. **[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**	

3.3.2 Weitere syndromale Erkrankungen mit Cholestase

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

Tabelle 10: Syndromale Erkrankungen mit Cholestase [1]

Name / OMIM-/ORPHA-Code	**Beschreibung:**
Alagille-Syndrom [105, 111, 112] OMIM: 118450, 610205 ORPHA: 52, 261619, 261629	**Prävalenz:** 1:30.000-1:45.000 **Typische Symptome:** Cholestatische Hepatopathie, faziale Auffälligkeiten, Pulmonalstenose **Organbeteiligung:** Leber, Herz, Auge, Gefäßsystem, Niere, Skelett **Lebensalter (Beginn der Cholestase):** Neugeborenen- bis Kleinkindalter **Genetik:** Krankheitsursächliche Varianten im *JAG1*- oder *NOTCH2*-Gen, autosomal dominant **Prognose:** Abhängig von Schwere der Leberbeteiligung und sonstiger Organbeteiligung.
"Arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis"-Syndrom (ARCS) [113] OMIM: 613404, 208085 ORPHA: 2697	**Prävalenz:** <1:1.000.000, sehr selten, bisher <100 Patienten beschrieben **Typische Symptome:** Arthrogryposis, renale Tubulopathie, Cholestase (niedrige oder normale gGT) **Organbeteiligung:** Gelenke, Nieren, Leber **Lebensalter (Beginn der Cholestase):** Neugeborenenalter **Genetik:** Krankheitsursächliche Varianten in den Genen *VPS33B* und *VIPAS39* (VIPAR), autosomal rezessiv

Name / OMIM-/ORPHA-Code	**Beschreibung:**
	Prognose: Viele Patienten versterben im ersten Lebensjahr.
Autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD) und kongenitale Leberfibrose [114] OMIM: 263200, 617610 ORPHA: 731	**Prävalenz:** 1:20.000, sehr selten, beide Geschlechter gleich häufig **Typische Symptome:** Niereninsuffizienz, neonatale Atemnot/-fehlfunktion aufgrund pulmonaler Hypoplasie, Hyponatriämie, Hypertonie, Harnwegs-infektionen, angeborene Leberfibrose (CHF), portale Hypertension, Caroli-Syndrom **Organbeteiligung:** Niere, Leber, Milz, Lunge **Lebensalter (Beginn der Cholestase):** Neugeborenenalter **Genetik:** Krankheitsursächliche Varianten in den Genen *PKHD1* (6p12.2-3) und *DZIP1L* (3q22.3), autosomal-rezessiv **Prognose:** Reduzierte Lebenserwartung abhängig vom Phänotyp; bei neonataler Atemnot letalität 30-40%, 50% ESRD im Kindesalter, ggf. Nieren- und Lebertransplantation.
"Biliary-renal-neurologic and skeletal"-Syndrom (BRENS) [115] OMIM: 619534 ORPHA: n.n.	**Prävalenz:** <20 Patienten beschrieben **Typische Symptome:** Neonatale Cholestase, Leberfibrose und Zirrhose, Postaxiale Polydaktylie, Hydrozephalus, Netzhautanomalien und Situs inversus **Organbeteiligung:** Leber, Herz, Nieren, Augen, ZNS, Gelenke **Lebensalter (Beginn der Cholestase):** Neonatalzeit **Genetik:** Krankheitsrursächliche Varianten im *TTC26*-Gen, autosomal rezessiv, bisher nur homozygote Patienten beschrieben **Prognose:** Insgesamt variabler Phänotyp
"Carbohydrate-deficient glycosylation" -Syndrome mit Hepatopathie (CDG) [116-118] **PMM2-CDG (Typ 1a)** OMIM: 212065 ORPHA: 79318 **MPI-CDG (Typ 1b)** OMIM: 602579 ORPHA: 79319 **PGM1-CDG (Typ 1t)** OMIM: 614921 ORPHA: 319646 **CCDC115-CDG (Typ IIo)** OMIM: 616828 ORPHA: 468684 **TMEM199-CDG (Typ IIp)** OMIM: 616829 ORPHA: 466703 **ATP6AP1-CDG** OMIM: 300972 ORPHA: 692790 **ATP6AP2-CDG** OMIM: 301045 ORPHA: n.n.	**Prävalenz:** *PMM2*-CDG: häufigste CDG, über 900 mal beschrieben, variiert je nach Ethnie: ca. 1/20.000 bei Finnen und Ashkenazi-Juden und 1:28.800 in afrikanisch/afro-amerikanisch-stämmiger Bevölkerung MPI-CDG: <1/1.000.000 PGM1-CDG: <1/1.000.000 CCDC115-CDG: <1/1.000.000 TMEM199-CDG: <1/1.000.000 ATP6AP1-CDG: Unbekannt, ca. 30 Patienten beschrieben ATP6AP2-CDG: Unbekannt, wenige Patienten beschrieben **Typische Symptome:** Neonatale Hepatopathie mit oder ohne Cholestase, häufig isolierte Transaminasenerhöhung, die sich im Erwachsenenalter normalisieren kann, kongenitale Leberfibrose/-zirrhose (v.a. MPI), Erniedrigtes Ceruloplasmin (v. a. *CCDC115, TMEM199, ATP6AP1, ATP6AP2*), Koagulopathie (v. a. *PMM2, MPI, PGM1, CCDC115, TMEM199*), Strabismus (V. a. *PMM2*), Entwicklungsverzögerung (v. a. *PMM2, CCDC115*, auch *ATP6AP1, ATP6AP2*), Dysmorphien (v. a. *PMM2, PGM1, ATP6AP1, ATP6AP2***,** auch *CCDC115*-CDG), Hypoglyzämie (v. a*., PGM1, PMM2, ATP6AP1, ATP6AP2*) **Organbeteiligung:** ZNS (außer MPI-CDG), Muskeln (Herz und Augenmuskeln), Leber, Blut/Gerinnung **Lebensalter:** Beginn der Cholestase in der Neonatalzeit oder Kleinkindesalter, gelegentlich Adoleszenz **Genetik:** Krankheitsursächliche Varianten in den Genen *PMM2, MPI, PGM1, CCDC115, TMEM199* autosomal-rezessiv**,***; ATP6AP2* und *ATP6AP1*- X-chromosomal*;* zudem Transferrin Glycoform Analyse per isoelektrischer Fokussierung des Transferrins als screening sinnvoll. **Prognose:** Abhängig vom Typ: Letalität 20% in den ersten vier Lebensjahren bei PMM2-CDG (doch die meisten erreichen Adoleszenz), normale Entwicklung und Lebensqualität bei MPI-CDG unter Mannose-Behandlung; bei PGM1-CDG unter D-Galactose-Behandlung gut behandelbare Koagulopathie, Hepatopathie und teilweise erfolgreiche Behandlung der Kardiomyopathie und Hypoglykämie
Cholestase-Lymphödem-Syndrom (Aagenaes-Syndrom) [119] OMIM: 214900 ORPHA: 1414	**Prävalenz:** <1:1.000.000, sehr selten (hauptsächlich bei Personen norwegischer Abstammung) **Typische Symptome:** Lymphödem der unteren Extremität, neonatale Cholestase und im Verlauf rezidivierende Cholestase **Organbeteiligung:** Lymphsystem (kongenitale Hypoplasie der Lymphgefäße), Leber

Name / OMIM-/ORPHA-Code	**Beschreibung:**
	Lebensalter (Beginn der Cholestase): Neonatalzeit **Genetik:** Gemeinsamer Haplotyp auf Chromosom 15q, autosomal rezessiv **Prognose:** Abhängig vom Verlauf der Lebererkrankung, Entwicklung einer Leberzirrhose in 25% der Fälle.
"Cholestasis-pigmentary retinopathy-cleft palate"-Syndrom (Hardikar-Syndrom) [120] OMIM: 301068 ORPHA: 1415	**Prävalenz:** <1:1.000.000, sehr selten, nur wenige Fälle berichtet **Typische Symptome:** Obstruktive Cholestase, obstruktive Nepahropathie, Malrotation, urogenitale Fehlbildung, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Pigmentretinopathie, kongenitale Herzfehler **Organbeteiligung:** Leber, Nieren, Intestinum, Urogenitaltrakt, Augen, Herz **Lebensalter (Beginn der Cholestase):** Nicht spezifiziert **Genetik:** Das Hardikar-Syndrom ist ein spezifisch weiblicher Phänotyp bei krankheistursächlichen Nonsense- oder Frameshift-Varianten im *MED12*-Gen, X-chromosomal (dominant) **Prognose:** Insgesamt variabler Phänotyp
"Growth restriction", Aminoazidurie, Cholestase, Eisenüberladung ("iron overload"), Laktazidose und früher Tod ("early death")-Syndrom (GRACILE) [121] OMIM: 603358 ORPHA: 53693	**Prävalenz:** In Finnland 1:50.000, global nur Einzelfälle beschrieben **Typische Symptome:** Intrauterine Wachstumsretardierung, Laktatazidose, Aminoacidurie, Cholestase, Störungen im Eisenstoffwechsel **Organbeteiligung:** Multisystemerkrankung (Mitochondriopathie) **Lebensalter (Beginn der Cholestase):** Neugeborenenalter **Genetik:** Krankheitsursächliche Varianten im *BCS1L*-Gen, autosomal rezessiv **Prognose:** Versterben innerhalb der ersten Lebensmonate
"Hepato-reno-cardiac degenerative fibrosis"-Syndrom (HRCDF) [122] OMIM: 619902 ORPHA: n.n.	**Prävalenz:** 15 Patienten beschrieben **Typische Symptome:** Leberfibrose im Kindes- oder frühen Erwachsenenalter, mit späterer Entwicklung von fibrozystischer Nierenerkrankung und hypertropher Kardiomyopathie **Organbeteiligung:** Leber, Niere, Herz **Lebensalter (Beginn der Cholestase):** Variabel, häufig ist Cholestase das erste Symptom des Syndroms. **Genetik:** Krankheitsursächliche Varianten im *TULP3*-Gen, autosomal rezessiv **Prognose:** Progressive Lebererkrankung, in einigen Fällen ist eine Leber-TX im 3. Lebensjahrzehnt erforderlich.
"Infantile-onset multisystem neurologic, endocrine, and pancreatic disease-2"-Syndrom (IMNEPD2) [123, 124] OMIM: 619418 ORPHA: n.n.	**Prävalenz:** 13 Patienten beschrieben **Typische Symptome:** Cholestatische Hepatitis, Fütterstörung mit Dystrophie, Hypoglykämien, globale Entwicklungsstörung **Organbeteiligung:** Gehirn, Ohr, Auge, Schilddrüse, Leber, Niere, Pankreas **Lebensalter (Beginn der Cholestase):** Neugeborenen-/Säuglingsalter **Genetik:** Krankheitsursächliche Varianten im *YARS1*-Gen, autosomal rezessiv **Prognose:** Variabel
Neonatales Ichthyosis -sklerosierende Cholangitis-Syndrom (ILVASC)[125] OMIM: 607626 ORPHA: n.n.	**Prävalenz:** <1:1.000.000, sehr selten, weniger als 10 Fälle berichtet **Typische Symptome:** Komplexes Ichthyose-Syndrom mit Hypotrichose der Kopfhaut, narbiger Alopezie, Ichthyose und sklerosierender Cholangitis **Organbeteiligung:** Leber, Milz, Leukozyten, Haut, Haare, Zahnstatus **Lebensalter (Beginn der Cholestase):** Neugeborenenalter **Genetik:** Krankheitsursächliche Varianten im *CLDN1*-Gen (3q28-q29), autosomal-rezessiv **Prognose:** Abhängig vom Verlauf der Lebererkrankung, ggf. Lebertransplantation

Name / OMIM-/ORPHA-Code	**Beschreibung:**
"Neurodevelopmental disorder with microcephaly, seizures and neonatal cholestasis"-Syndrom (NEDMSC) [126, 127] OMIM: 619685 ORPHA: n.n.	**Prävalenz:** 3 Patienten beschrieben **Typische Symptome:** Schwer beeinträchtigte globale Entwicklung, erkennbar bereits im Säuglingsalter. Gelbsucht und Hepatomegalie aufgrund neonataler Cholestase, Gedeihstörung mit fortschreitender Mikrozephalie, Hypotonie ohne Kopfkontrolle, Unfähigkeit zu sitzen, gehen oder sprechen, schlechte oder fehlende visuelle Fixierung, schlechtes Sehvermögen, schwaches soziales Lächeln und schlechte Ernährung; erhöhte Leberenzyme, erhöhtes Gesamt- und konjugiertes Serum-Bilirubin, erhöhte alkalische Phosphatase, **Organbeteiligung:** Leber, ZNS **Lebensalter (Beginn der Cholestase):** Neonatalzeit **Genetik:** Krankheitsursächliche Varianten im *VPS50*-Gen, autosomal rezessiv **Prognose** Tod im früher Kindesalter.
"Obesity, early-onset with adrenal insufficiency and red hair"-Syndrom (OBAIRH) *:[128] OMIM: 609734 ORPHA: 71526	**Prävalenz:** 1 Patient beschrieben **Typische Symptome:** Hypoglykämien, Cholestase, Hyperphagie **Organbeteiligung:** Endokrines System, **Lebensalter (Beginn der Cholestase):** Neonatalperiode **Genetik:** Krankheitsursächliche Varianten im *POMC*-Gen, autosomal rezessiv **Prognose:** Unbehandelt letales Leberversagen
"Osteo-oto-hepatoenteric"-Syndrom (OOHE) [129] OMIM: 619377 ORPHA: n.n.	**Prävalenz:** <10 Patienten beschrieben **Typische Symptome:** Knochenbrüchigkeit, Hörverlust, Cholestase und angeborener Durchfall **Organbeteiligung:** Leber, Knochen, ZNS, Darm **Lebensalter (Beginn der Cholestase):** Nicht spezifiziert **Genetik:** Krankheitsursächliche Varianten im *UNC45A*-Gen, autosomal rezessiv **Prognose:** Variabler Phänotyp
Progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC) **ATB8B1-Defizienz (PFIC 1)** OMIM: 211600 ORPHA: 79306 **ABCB11/BSEP-Defizienz (PFIC 2)** OMIM: 601847 ORPHA: 79304 **ABCB4/MDR3 (PFIC 3)** OMIM: 602347 ORPHA: 79305 **TJP2-Defizienz (PFIC 4)** OMIM: 615878 ORPHA: 480483 **MYO5B-Defizienz (PFIC 10)** [118, 130, 131] OMIM: 619868 ORPHA: 480491	**Prävalenz:** 1/50.000 bis 1/100.000 **Typische Symptome:** Generell überlappende Symptome (Cholestase, Diarrhö, Steatorrhö, fettlösliche Hypovitaminosen, Gedeihstörungen), allerdings häufig mit folgender Genotyp-Phänotyp-Verteilung – **FIC1-Defizienz (PFIC 1) (*ATP8B1*)** Cholestase mit normaler GGT, Juckreiz, Diarrhö und Steatorrhö, Schallempfindungs-Schwerhörigkeit – **BSEP-Defizienz (PFIC 2) (*ABCB11*)** Cholestase mit normaler GGT und erhöhten Transaminasen, rasch progrediente cholestatische Riesenzellhepatitis, Gedeihstörungen, Juckreiz, Hepatozelluläres oder Cholangio-Karzinom, – **MDR3-Defizienz (PFIC 3) (*ABCB4*)** Cholestase mit normalen oder erhöhtem GGT (initial bei Neugeborenen aber auch Adoleszenten, weite Altersspanne), minimaler Juckreiz, Gallensteine – **TJP2-Defizienz (*TJP2*)** Cholestase mit normaler GGT, Zirrhose – **Myosin5B-Defizienz (*MYO5B*)** Cholestase mit normaler, GGT, Diarrhö, starker Juckreiz **Organbeteiligung:** Leber, Darm (v.a. *MYO5B*), Innenohr, u.U. Pankreas **Lebensalter (Beginn der Cholestase):** Neugeboren- oder Kleinkindesalter, allerdings PFIC3 eher später im Kindesalter oder Adolszenz **Genetik:** Krankheitsursächliche Varianten in o. g. Genen,autosomal-rezessiv, bei leichteren Formen auch autosomal dominant **Prognose:** Abhängig vom Genotyp
Senior-Boichis-Syndrom – kongenitale Nephronophthise und Leberfibrose [132, 133] OMIM: 616217	**Prävalenz:** <1:1.000.000, sehr selten, weniger als 10 Fälle berichtet **Typische Symptome:**

Name / OMIM-/ORPHA-Code	**Beschreibung:**
ORPHA: 84081	Tubulointerstitielle Nierenerkrankung mit terminalem Nierenversagen in Kombination mit kongenitaler Leberfibrose, tapeto-retinalen Degeneration und geistiger Behinderung **Organbeteiligung:** Niere, Leber, Milz, Augen, Nervensystem **Lebensalter (Beginn der Cholestase):** Neugeborenenalter **Genetik:** Krankheitsursächliche Varianten im *DCDC2*-Gen, autosomal-rezessiv **Prognose:** Abhängig vom Verlauf der Leber- und Nierenerkrankung, ggf. Organtransplantation
Zellweger Spektrum-Störung [134] OMIM: 214100, 214110, 614859, 614862, 614866, 614870, 614872, 617370, 614876, 614882, 614883, 614886, 614887 ORPHA: 912, 79189 (siehe auch *Tabelle 5*)	**Prävalenz:** Variabel: 1/50.000 in den Vereinigten Staaten und 1/500.000 in Japan **Typische Symptome:** Neonatale Krampfanfälle, Muskelhypotonie, charakteristische kraniofaziale Merkmale (z.B. abgeflachte Fazies, breite Nasenwurzel), Entwicklungsverzögerungen, Leberfunktionsstörungen mit Koagulopathie; bei älteren Kindern eine progrediente Schallempfindungs-Schwerhörigkeit und Netzhautdystrophie. **Organbeteiligung:** ZNS, Augen, Hörsystem, Leber (Hepatomegalie, Cholestase, synthetische Dysfunktion), Nieren (Zysten), Nebennieren, Knochen (Chondrodysplasia Punctata) **Lebensalter:** Beginn der Cholestase in der Neugeborenenzeit, u.U. Kleinkindesalter **Genetik:** 90% krankheitsursächliche Varianten in *PEX1* (70% der Fälle), *PEX6*, *PEX10*, *PEX12*, *PEX26*. Seltener:*PEX13*, *PEX14*, *PEX16*, *PEX19*, *PEX2*, *PEX3*, *PEX5* und *PEX11B*, autosomal-rezessiv **Prognose:** Variabel und hängt von Organ-Konstellation und Schwere ab; meisten Patienten überleben nicht bis zum Erwachsenenalter. Ausnahmen berichtet: Erwachsene mit überwiegend sensorischen Defiziten, aber normalem neurologischem Entwicklungsverlauf

*Kandidatengen

4 Leitlinie – PFIC und BRIC

4.1 Klinisches Bild und Differentialdiagnose

Die progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC) umfasst eine kontinuierlich größer werdende Gruppe monogenetisch determinierter, in der Regel autosomal-rezessiv vererbter, cholestatischer Erkrankungen. Diese sind durch hepatozelluläre Störungen der Gallesekretion gekennzeichnet. Die Störungen betreffen u. a. die Funktion hepatokanalikulärer Transportproteine (PFIC Typen 1 - 3), die interzelluläre Architektur (tight junctions, PFIC Typ 4), den Gallensäurerezeptor (FXR, PFIC Typ 5) oder die Zellpolarität (PFIC Typ 6) [135]. Nach klinischen Merkmalen wie dem Auftreten in der Schwangerschaft oder episodenhaftem Auftreten ohne primäre Hinweise auf eine chronische Lebererkrankung wurden Unterformen wie BRIC (benigne rekurrierende intrahepatische Cholestase) und schwangerschaftsassoziierte Cholestase (Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy, ICP) definiert. Als LPAC (Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis) wurde ein mit Gallensteinen assoziiertes Krankheitsbild durch krankheitsursächliche Varianten im *ABCB4*-Gen der hepatokanalikulären Phosphatidylcholin-Floppase beschrieben.

Epidemiologie

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

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

Die Datenlage ist aufgrund der Seltenheit schwierig. In Metaanalysen wurden ca. 10% der pädiatrischen Patienten mit Cholestase genannt [136,137], davon 60 - 80% mit PFIC Typ 2. Die Prävalenz wurde in vier Studien auf regionaler Bevölkerungsebene in den USA, Pakistan, Indien und Saudi-Arabien ermittelt [138-141]. Malik et al. (2017) beobachteten, dass bei 1,9% der Patienten, die innerhalb von drei Jahren am “The Children's Hospital & The Institute of Child Health” in Lahore aufgenommen wurden, eine PFIC diagnostiziert wurde. Flores et al. (2018) dokumentierten 17 Patienten, die im Laufe des Jahres 2016 mit PFIC aufgenommen wurden, und Meena et al. (2017) berichteten, dass PFIC (n = 15) die häufigste Ursache für PILBD (Paucity of Interlobular Bile Ducts) bei Säuglingen (n = 632 Biopsien) ist. Alhebbi et al. (2020) stellen fest, dass PFIC Typ 1 - 4-Erkrankungen die Hauptursache für familiäre Lebererkrankungen in ihrer Studienpopulation mit einer hohen Konsanguinitätsrate von > 50 % waren.

Die Berichts- und Diagnosemethoden machen Vergleiche schwierig. Die folgenden Prävalenzdaten wurden in Baker et al. (2019)[136] zusammengefasst: 11,7% der Kinder mit chronischer intrahepatischer Cholestase in 16 Zentren in den USA [142], 12,9% der mit neonataler Cholestase aufgenommenen Säuglinge in Schweden [143] und 9,0% der Säuglinge < 2 Jahre mit Cholestase, akutem Leberversagen oder Splenomegalie in 13 internationalen Zentren [144].

4.2 Ätiologie und Pathogenese

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

Vor einigen Jahren wurden sechs Typen der PFIC durch krankheitsursächliche Varianten in den Genen *ATP8B1*, *ABCB11*, *ABCB4*, *TJP2*, *NR1H4* und *MYO5B* beschrieben. Bereits seit Längerem bekannt sind die Defekte der hepatokanalikulären Transportproteine FIC1 (*ATP8B1*), BSEP (ABCB11) und MDR3 (*ABCB4*). Durch Entwicklungen der genetischen Diagnostik wurden als weitere seltene Formen ZO-2 (*TJP2*), FXR (*NR1H4*) und Myosin 5B (*MYO5B*) detektiert. Bisher nur in Einzelfällen bzw. einzelnen Familien und Kohorten wurden weitere familiäre, mit chronischer Cholestase assoziierte Kandidatengene entdeckt (*USP53* [145], *KIF12* [146], *DCDC2* [132], *ZFYVE19* [147], *SLC51A* [148]. *SEMA7A* [149]). Aufgrund weiterer, bisher genetisch ungeklärter, familiär gehäuft auftretender Fälle ist von additiven, bisher noch nicht detektierten Cholestase-Genen auszugehen. *Tabelle 11* fasst die aktuelle PFIC-Klassifikation entsprechend des OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)-Katalogs zusammen (www.omim.org).

Tabelle 11: Formen der PFIC

Gen	PFIC Nr.	Protein	Pathomechanismus	OMIM Nr.
ATP8B1	**PFIC1**	FIC1	Gallensäuren-Transporter (niedrige GGT)	211600
ABCB11	**PFIC2**	BSEP	Gallensäuren-Transporter (niedrige GGT)	601847
ABCB4	**PFIC3**	MDR3	Phospholipid-Transporter (hohe GGT)	602347
TJP2	**PFIC4**	TJP2	Defiziente tight junctions (niedrige GGT)	615878
NR1H4	**PFIC5**	FXR	Gallensäuren-Homöostase (niedrige GGT)	617049
SCL51A	**PFIC6**	OST-alpha	Gallensäuren-Transporter	619484
Weitere Kandidaten				
USP53	**PFIC7**		Zellpolarität (niedrige GGT)	619658
KIF12	**PFIC8**	KIF12	Zellpolarität und intrazellulärer Transport (hohe GGT)	619662
ZFYVE19	**PFIC9**		Ziliopathie der Cholangiozyten (hohe GGT)	619849
MYO5B	**PFIC10**	Myosin 5B	gestörter BSEP-Transport (niedrige GGT, teilweise MVID), (früher: PFIC 6)	619816
SEMA7A	**PFIC11**		Reduktion der BSEP- und MRP2 (ABCC2)-Expression	619874
VPS33B	**PFIC12**		Gallensäuren-Transporter	620010
PSKH1	**PFIC13**		Ziliopathie (hohe GGT)	620962

Welche pathophysiologischen Mechanismen unterliegen den PFIC-Typen?

Die Gallebildung dient der Elimination von Cholesterin, lipophilen Endprodukten und Xenobiotika. Für die Ausscheidung von Cholesterin werden zur Bildung gemischter Mizellen, Gallensäuren und Phospholipide benötigt. Gallensäuren werden aus dem Serum an der sinusoidalen Membran aufgenommen

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

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

PFIC Typ 3 (LPAC) ist mit einem signifikant erhöhten Risiko für intrahepatischen Sludge und Mikrolithiasis sowie extrahepatische Cholesterin-Gallensteine assoziiert. Eine aktuelle französische Studie (Dong 2020 [150]) hat belegt, dass etwa 1% aller symptomatischen Gallenstein-Erkrankungen durch krankheitsursächliche *ABCB4*-Varianten bedingt sind. In Fallserien zeigte sich auch eine erhöhte Gallenstein-Prävalenz bei Trägern von Varianten des für die Gallensäurenexportpumpe kodierenden *ABCB11*-Gens (PFIC Typ 2) (Van Mil 2004[151]).

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

Empfehlung 4.1	**geprüft 2026**
Bei Zustand nach Lebertransplantation wegen einer PFIC2 **soll** auf Zeichen einer erneuten BSEP-Defizienz durch Anti-BSEP-Antikörperbildung geachtet werden. **[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**	

Hintergrund

Bei Patienten mit PFIC Typ 2 und erfolgter Lebertransplantation kann es zu einer Bildung von Autoantikörpern (polyklonal, IgG) gegen intra- und extrazelluläre Domänen der BSEP kommen. Diese Autoantikörper-induzierte BSEP-Defizienz (AIBD) kann den Phänotyp der Grunderkrankung aufweisen [152].

Die klinische Präsentation entspricht der der Grunderkrankung mit wiederauftretendem Pruritus und Ikterus. Laborchemisch finden sich ein Anstieg der Cholestaseparameter mit konjugierter Hyperbilirubinämie sowie Erhöhung der Serum-Gallensäuren. Unbehandelt kann diese Autoantikörpererkrankung zum Transplantatversagen führen. Der Risikofaktor für die klinische Rekurrenz der Grunderkrankung ist die Art der Varianten im *ABCB11*-Gen (trunkierende Varianten, BSEP3). Aufgrund der Seltenheit dieser Konstellation sind Angaben zur Prävalenz nicht möglich. Zur Diagnostik wird die Leberbiopsie (Immunhistochemie) zum Nachweis anti-BSEP-Antikörpern eingesetzt. Die therapeutischen Strategien umfassen die Intensivierung der Immunsuppression, Plasmapherese / Immunsabsorption, Rituximab (B-Zell-Depletion), Bortezomib (Proteasom-Inhibition) und Immunglobuline; in extremen Fällen werden Stammzelltransplantation und CAR-T-Zelltherapie erwogen.

4.3 Klinisches Bild

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

4.3.1 PFIC

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

Die ABCB4-Defizienz (PFIC Typ 3) manifestiert sich ab dem Kleinkindalter, Erstdiagnosen sind aber auch bei asymptomatischen Erwachsenen möglich. Das klinische Spektrum umfasst den Zufallsbefund erhöhter Transaminasen, Hepatosplenomegalie, Gallensteine, Juckreiz, ICP-Episoden und Zeichen der portalen Hypertension mit gastrointestinaler Blutung und Aszites [153]. Extrahepatische Symptome wie Kleinwuchs und mentale Retardierung sind möglich.

Das LPAC-Syndrom kann klinisch diagnostiziert werden. Zwei Drittel der Patienten sind Frauen. Charakteristischerweise sind drei klinische Kriterien erfüllt (mindestens zwei sind für die Diagnose erforderlich): (1) biliäre Symptome vor dem 40. Lebensjahr, (2) sonographischer Nachweis einer intrahepatischen Mikrolithiasis / Sludge (hyperechogene Foci) oder Hepatolithiasis, und / oder (3) rekurrierende Symptome nach Cholezystektomie [150].

Wenn intrahepatische Gallengangdilatationen vorliegen, sind diese meist leicht bis moderat und können nur ein oder zwei Lebersegmente betreffen oder diffus sein. In solchen Fällen und im Gegensatz zu den Fehlbildungen der Duktalplatten (Caroli-Syndrom bei polyzystischen Erkrankungen), stehen die Anomalien im Zusammenhang mit der chronischen Veränderung der Gallenzusammensetzung und zeigen sich meist als unifokale oder multifokale, aber nicht zystische, große, spindelförmige Gallengangerweiterungen. Duktalplatten-Malformationen, insbesondere die Caroli-Krankheit, müssen jedoch

durch das Fehlen spezifischer Merkmale ausgeschlossen werden, wie z. B. das für das Caroli-Syndrom typische „Central dot sign“, starke lokale Kontrastmittelanreicherungen in zystisch erweiterten intrahepatischen Gallengängen, die fibrovaskulären Gefäßbündeln entsprechen, oder die Tatsache, dass beim LPAC-Syndrom ohne zugrunde liegende Gallensteine keine Gallengangdilatationen beobachtet werden [154]. Es wurden bei Patienten mit ABCB4-Defizienz auch andere seltene Erscheinungsformen beschrieben wie sekundär sklerosierende Cholangitis (SSC), biliäre Zirrhose und intrahepatisches CCA.

4.3.2 BRIC

Eine BRIC manifestiert sich häufig bei jüngeren Patienten zwischen der Pubertät und dem 50. Lebensjahr. Charakteristisch sind rezidivierende Episoden mit ausgeprägtem Ikterus und Pruritus über mehrere Monate ohne Zeichen der chronischen Lebererkrankung im beschwerdefreien Intervall. Trigger können Infektionen, Fieber, Kontrazeptiva oder Schwangerschaft sein [155]. Selen- oder Zinkmangel begünstigt die Schübe. Histologisch zeigt sich im akuten Schub eine intrahepatische Cholestase mit Gallethromben, in Remission eine normale Leberhistologie. In der Regel kommt es nicht zu einer Progression zur Leberzirrhose [156].

4.4 Diagnostik und Monitoring

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

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

Empfehlung 4.2 **geprüft 2026**

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

[Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens]

Hintergrund

Bei fast allen PFIC-Typen gibt es Einzelfallberichte oder kleine Kohortenstudien mit Patienten, die ein Lebermalignom entwickeln. Diese treten als hepatozelluläres Karzinom (HCC) oder Cholangiokarzinom (CCA) auf. Experimentelle Studien zum *NR1H4*-Gen haben gezeigt, dass hohe Gallensäurenkonzentrationen zu einer übermäßigen Produktion von inflammatorischen Zytokinen, einer Resistenz gegen Apoptose und einer verstärkten Zellregeneration führen, die Risikobedingungen für die Entwicklung von HCC bzw. CCA darstellen [157]. Entsprechend der Häufigkeit der PFIC-Typen gibt es die meisten Erfahrungen bei Patienten mit FIC1, BSEP-Defizienz bzw. MDR3-Defekt. Bei Patienten mit BSEP-Defizienz korrelieren putative Null- bzw. proteintrunkierende Varianten des *ABCB11*-Gens mit dem Risiko des

Auftretens eines HCC. Bei Trägern dieser Risiko-Varianten (BSEP3) kann ein HCC bereits im Vorschulalter auftreten [110]. Bei *TJP2*-Varianten wurden HCC-Fälle bereits in den ersten zwei Lebensjahren beschrieben [158], [159].

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

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

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

Empfehlung 4.3	**geprüft 2026**
Die Screening-Intervalle für ein HCC **sollten** in Abhängigkeit vom *ABCB11*-Genotyp festgelegt werden: Für Patienten mit krankheitsursächlichen Missense-Varianten wird ein HCC-Screening-Intervall zwischen 3 und 6 Monaten und für Patienten mit biallelischen putativen Null- bzw. proteintrunkierenden Varianten (PPTM) ein HCC-Screening-Intervall von 3 Monaten empfohlen. **[Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens]**	

Hintergrund

Es ist bekannt, dass eine BSEP-Defizienz mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines HCC im frühen Lebensalter einhergeht, auch wenn keine Lebererkrankung im Endstadium vorliegt. Je nach Genotyp variiert die Inzidenz des HCC zwischen 4 % und 34 % bis zum 15. Lebensjahr [160]. Es gibt keine prospektiven Studien zu den Auswirkungen des Screenings von Patienten mit BSEP-Mangel und deren Prognose und Langzeitüberleben. Patienten mit schwerem BSEP-Mangel (BSEP3) durch biallelische putative Null- bzw. proteintrunkierende Varianten (*predicted protein truncating mutations*, PPTM) haben das höchste Risiko für ein HCC mit einer Inzidenz von etwa 15 % vor dem 5. Lebensjahr [110, 161, 160]. Patienten mit BSEP3-Genotyp und schwerer BSEP-Defizienz benötigen einen anderen Behandlungsansatz (siehe auch *Abschnitt 7.3.2.2*) als Patienten mit weniger pathogenen (meist Missense) Varianten (BSEP1/2). Sie profitieren nicht von einer chirurgischen Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs (EHK), benötigen eine engere HCC-Überwachung und die kritische Erwägung einer Lebertransplantation im frühen Lebensalter [110] [160]. Mehrere retrospektive Studien weisen darauf hin,

dass diesen Patienten ein Screening angeboten werden sollte [161, 110, 160]. Davit-Spraul et al. (2009)[130] schlugen vor, das HCC-Monitoring ab dem ersten Lebensjahr anzubieten, was durch die Fallserie von Knisely et al. (2006)[110] unterstützt wird, in der 7 von 10 HCC-Patienten zum Zeitpunkt der HCC-Diagnose jünger als 2 Jahre waren.
Kürzlich wurde in einer Studie von Felzen et al. (2022)[162] gezeigt, dass Patienten mit gemischter Heterozygotie für die p.E297G- oder die p.D482G-Variante zusammen mit einer PPTM ein schlechteres Ansprechen auf die chirurgische Unterbrechung des EHK und eine kürzere Überlebenszeit mit der eigenen Leber aufwiesen. Patienten mit speziell diesen Genotypen benötigen möglicherweise dieselbe Behandlung wie Patienten mit biallelischen PPTM.
Als Screening-Modalitäten werden Ultraschall und die Bestimmung des Serum-Alpha 1-Fetoprotein empfohlen [110]. Auch bei gutem Ansprechen auf eine chirurgische Unterbrechung des EHK sollte ein Screening durchgeführt werden, da diese nicht sicher vor einer HCC-Entwicklung schützen kann [110, 160]. Ein Screening-Intervall von 3 bis 6 Monaten wird empfohlen, jedoch fehlen prospektive Studien, die dieses Zeitintervall stützen [130, 163]. Das Screening-Intervall kann möglicherweise mit Hilfe der Genotypen stratifiziert werden: Insbesondere bei Patienten mit biallelischen PPTM, bei Patienten mit Homozygotie für die Varianten p.D487G oder p.E297G oder bei gemischter Heterozygotie für eine dieser beiden Varianten mit einer PPTM könnten vierteljährliche Kontrollen sinnvoll sein.

Auch Patienten mit bekannten krankheitsursächlichen *ABCB4*-Varianten sollte ein Screening auf leberbedingte Komplikationen einschließlich Malignomen angeboten werden. Es gibt keine prospektive Kohorten- oder Registerstudie, die sich mit der Frage des Screenings auf Komplikationen bei PFIC Typ 3 beschäftigt hat. In einer Bevölkerungsanalyse in Island hatten Träger einer seltenen Missense-Variante (p.(G622E)) ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Fibrose oder Zirrhose, während Träger einer anderen seltenen Missense-Variante (p.(N510S)) oder der seltenen Frameshift-Variante p.(L445GfsX22) ein dreifach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Lebermalignoms hatten [164]. Trotz fehlender Leberfibrose wurde ein erhöhtes Risiko für hepatobiliäre Malignome auch bei heterozygoten Trägern krankheitsursächlicher *ABCB4*-Genvarianten beschrieben [165, 150]. Eine Studie analysierte eine Kohorte von 308 Patienten mit LPAC-Syndrom, von denen 122 Träger einer potenziell krankheitsursächlichen *ABCB4*-Variante waren. Hepatobiliäre Malignome waren bei den *ABCB4*-Trägern signifikant häufiger als bei den Nicht-*ABCB4*-LPAC-Patienten (10% versus 2%, 95% Konfidenzintervall der Odds Ratio 1,2 - 25,5, p = 0,026) [166]. Die Analyse von 67 erwachsenen Trägern von heterozygoten krankheitsursächlichen *ABCB4*-Varianten zeigte ebenfalls ein erhöhtes Malignomrisiko [150]. Auch über eine CCA-Entwicklung bei Trägern von krankheitsursächlichen *ABCB4*-Varianten wurde sporadisch berichtet [166].
Basierend auf diesen Studien sollte Patienten mit krankheitsursächlichen *ABCB4*-Varianten eine Nachsorge angeboten werden. Da bisher keine Daten zu Intervall und Art des Screenings vorliegen, können eine erste Nachuntersuchung nach 6 Monaten und weitere Nachuntersuchungen in jährlichen Abständen erfolgen. Im Rahmen dieser Kontrollen werden Anamnese, Laborwerte, ein nicht-invasiver Test zum Screening auf höhergradige Fibrose (z.B. transiente Elastographie, FIB-4) und ein Leberultraschall empfohlen. Bei primär intrahepatischen Veränderungen werden ab dem 18. Lebensjahr - analog zur

PSC-Surveillance in den USA [167, 168] und den europäischen Empfehlungen für Patienten mit Caroli-Syndrom (Drenth 2022)[169] - jährlich MRT / MRCP eingesetzt, ohne dass die Effektivität bei PFIC belegt ist [170, 171, 172].

Auch Patienten mit anderen, seltenen PFIC-Typen sollte ein regelmäßiges Screening auf Malignome angeboten werden. Die Überwachung des Fortschreitens der Lebererkrankung basiert auf der Bewertung der klinischen Zeichen und Symptome, des Grads der biliären Beteiligung und der parenchymatösen Fibrose / Zirrhose. Mehrere Studien belegen, dass das Risiko für die Entwicklung von Malignomen bei Patienten mit Caroli-Syndrom etwa 7% beträgt [173, 174]. Bei Patienten mit PFIC Typ 5 durch krankheitsursächliche *NR1H4* (FXR)-Varianten wurden Frühtumoren in den ersten Lebensjahren beobachtet. Aufgrund der Seltenheit krankheitsursächlicher *NR1H4* Varianten können keine definierten Zeitpunkte oder Alters-Cut-offs für die Surveillance festgelegt werden, sodass die individuelle Vigilanz von besonderer Bedeutung ist.

5 Leitlinie – Intrahepatische Schwangerschaftscholestase (ICP)

5.1 Klinisches Bild

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

5.2 Ätiologie und Pathogenese

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

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

Bestimmte heterozygote Varianten der PFIC-Gene *ABCB4*, *ABCB11* und *ATP8B1* prädisponieren zur Schwangerschaftscholestase [175]. Die Heterozygotie für bestimmte *ABCB11*-Varianten (z.B. p.(V444A)p.(E297G), p.(N591S)) macht 1% der europäischen ICP-Fälle aus [176]. Varianten des *ABCB4*-Gens (z.B. c.711A>T, p.(G622E), p.(N510S)) erhöhen das ICP-Risiko signifikant [177, 164]. Interessanterweise ist auch die klassische *SERPINA1*-Variante (p.E342K), die dem Alpha 1-Antitrypsin Mangel zugrunde liegt und mit einer Leberbeteiligung bei Mukoviszidose assoziiert ist, mit der ICP assoziiert [178].

5.3 Diagnostik

Empfehlung 5.1	**geprüft 2026**
Zur Diagnose einer intrahepatischen Schwangerschaftscholestase (ICP) **sollten** die folgenden Laborparameter bestimmt werden: Transaminasen, GGT, Gesamtbilirubin, GS und Prothrombinzeit. Differenzialdiagnostisch sollten laborchemisch insbesondere eine Virushepatitis und sonographisch eine obstruktive Cholestase ausgeschlossen werden. **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**	

Hintergrund

Dazu sind die Anamnese, die klinische Untersuchung sowie die klinisch-chemische und gegebenenfalls die sonographische Beurteilung erforderlich. Die Intervalle für Laborkontrollen (Transaminasen, GGT, Gesamtbilirubin, GS und Prothrombinzeit) orientieren sich an der Symptomatik der Patientin. Je ausgeprägter die Cholestase der Mutter, desto engmaschiger sollten auch fettlösliche Vitamine und wegen

der Gefahr von Blutungskomplikationen die Prothrombinzeit der Mutter kontrolliert werden. In der klinischen Routine haben sich 1-2 wöchentliche Intervalle bewährt. Es wird auch auf die AWMF Leitlinie Diagnostik und Therapie von Gallensteinen (Register 021-008) verwiesen.

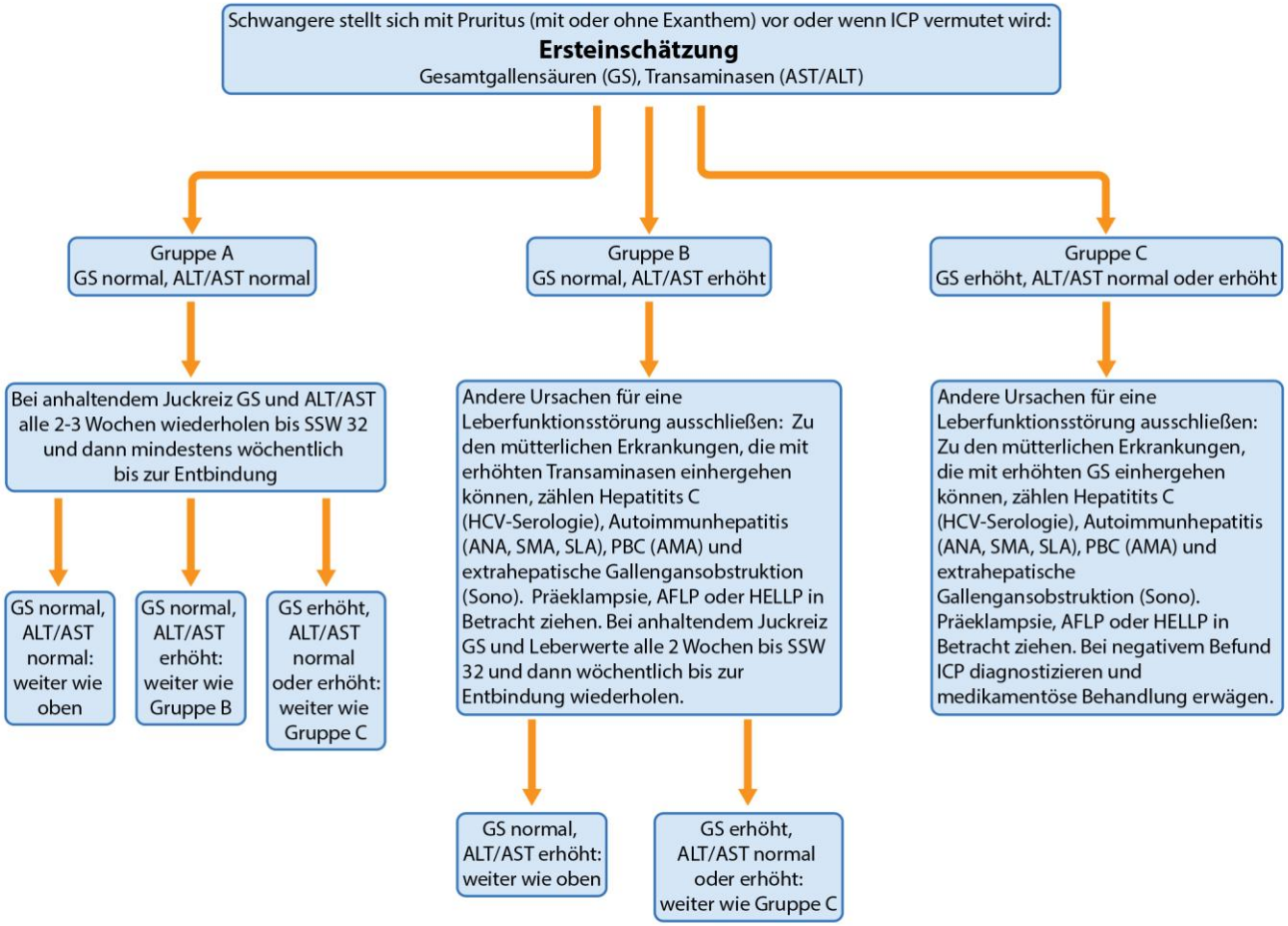


Abbildung 3: Abstimmung Risikostratifizierung bei Schwangeren mit Verdacht auf ICP [starker Konsens]

Illustration: www.hegasy.de

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

5.4 Therapie

Was sollte bei der Supplementierung fettlöslicher Vitamine beachtet werden?

Bei Frauen mit ICP besteht ein erhöhtes Risiko einer Malabsorption der fettlöslichen Vitamine A, D, E und K, die möglicherweise vor der Schwangerschaft noch nicht vorhanden war und zu Komplikationen wie einer Koagulopathie führen können [130, 179]. Bei der Behandlung sollte die Malabsorption der enteralen Supplementierung berücksichtigt werden. Es sei allerdings angemerkt, dass eine übermäßige Zufuhr von Vitamin A (≥ 10.000 IE/Tag) bei schwangeren Frauen während der Organogenese des Föten teratogen ist und mit Fehlbildungen des Schädels, des Herzens und des zentralen Nervensystems in Verbindung gebracht wird [180].

Empfehlung 5.2	**geprüft 2026**
Bei klinischem Verdacht auf ICP **sollte** unabhängig von den Serumgallensäuren-Konzentrationen eine Behandlung mit UDCA eingeleitet werden, um die mütterlichen Symptome zu lindern. **[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]** **Pruritus:** MODERATE ⨁⨁⨁⊖ Walker et al. 2020[181]	

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

Empfehlung 5.3	**geprüft 2026**
Frauen mit ICP **sollten** mit UDCA behandelt werden, um möglicherweise das Risiko einer spontanen Frühgeburt und das einer Totgeburt zu verringern. **[Empfehlungsgrad B, Konsens]** **Perinatales Ergebnis:** **Stillbirth:** VERY LOW ⨁⊖⊖⊖ Walker et al. 2020[181] **Fetal Distress:** VERY LOW ⨁⊖⊖⊖ Walker et al. 2020[181] **Caesarean section:** VERY LOW ⨁⊖⊖⊖ Walker et al. 2020[181] **Adverse effects of medication:** VERY LOW ⨁⊖⊖⊖ Walker et al. 2020[181] **Meconium-stained liquor:** LOW ⨁⨁⊖⊖ Walker et al. 2020[181] **Total preterm birth at less than 37 weeks:** LOW ⨁⨁⊖⊖ Walker et al. 2020[181]	

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

Statement 5.4	**geprüft 2026**
UDCA kann während der Schwangerschaft und Stillzeit sicher eingesetzt werden. **[Expertenkonsens, starker Konsens]**	

Hintergrund

In der 2019 veröffentlichten randomisierten kontrollierten PITCHES-Studie wurden 605 schwangere Frauen mit ICP prospektiv doppelblind mit UDCA (initial 2× 500mg täglich) oder Placebo behandelt [182]. Die UDCA-Gruppe zeigte eine Verbesserung von Juckreiz und ALT-Werten. Im Vergleich zu Placebo verbesserte die UDCA-Behandlung nicht das kombinierte perinatale Ergebnis (neonatale Sterblichkeit, Frühgeburtlichkeit, Aufnahme in die neonatologische Intensivstation): 23 vs. 27% (Risk Ratio [RR] 0,85; 95% Konfidenzintervall [KI] 0,62-1,15). Allerdings war die Gesamtzahl der Totgeburten (n=3) in der Studie gering. Die strenge Einleitungspolitik der in England und Wales durchgeführten Studie ab SSW 37+0 könnte dazu beigetragen haben. Ein 2020 veröffentlichter Cochrane-Review über den Einsatz von UDCA bei ICP unterstreicht den Nutzen bei der Verringerung von Juckreiz, aber nicht bei der Verhinderung von Totgeburten oder spontanen Frühgeburten [181]. Es gibt jedoch die folgenden Tendenzen bei den perinatalen Ergebnissen mit UDCA im Vergleich zu Placebo:

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

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

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

Empfehlung 5.5 **geprüft 2026**

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

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

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

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

Empfehlung 5.6	**geprüft 2026**
Wenn der Pruritus während der Therapie mit UDCA anhält, **kann** in individuellen Fällen die zusätzliche Gabe von Rifampicin erwogen werden. **[Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens]**	

Hintergrund

Rifampicin ist ein Breitspektrum-Antibiotikum, das in der Schwangerschaft zur Behandlung von Tuberkulose verabreicht wird. Das Medikament senkt die GS bei Cholestase außerhalb der Schwangerschaft [183]. Die Erfahrungen mit der ICP-Behandlung beschränken sich auf wenige Berichte über schwangere Frauen in Kombination mit UDCA nach erfolgloser Monotherapie [184]. Die Gesamttagesdosis von Rifampicin lag zwischen 300 und 1200 mg. Bei 11 von 16 Patienten (69%) besserte sich der Juckreiz, und bei 14 von 27 (54%) sanken die GS. Alle Patientinnen wurden zwischen der 31+6 und 37+4 SSW entbunden und hatten ein unauffälliges Ergebnis. Bei der Verwendung von Rifampicin ist auf die Regeln des Antibiotic Stewardship zum sinnvollen Einsatz von Antibiotika und zur Vermeidung von Resistenzen zu achten.

Empfehlung 5.7	**geprüft 2026**
Die ICP **sollte nicht** mit Colestyramin behandelt werden. Eine systemische Therapie mit Dexamethason zur Behandlung der ICP **sollte nicht** erfolgen. **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**	

Hintergrund

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

5.5 Geburtseinleitung

Empfehlung 5.8	**geprüft 2026**
Bei Patientinnen mit ICP **soll** bezüglich des Entbindungszeitpunkts und der pränatalen Überwachung entsprechend der Leitlinie 015/088 S2k-Leitlinie Geburtseinleitung vorgegangen werden. **[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**	

Hintergrund

Der Entbindungszeitpunkt wird individuell in einem gemeinsamen Entscheidungsprozess mit der werdenden Mutter festgelegt. Die Konzentration der GS im mütterlichen Blut sollte bei der Entscheidung über den besten Entbindungszeitpunkt einbezogen werden. Frauen mit isolierter ICP und einer Einlingsschwangerschaft sollten darauf hingewiesen werden, dass das Risiko einer Totgeburt erst dann über die Populationsrate ansteigt, wenn die Konzentration der GS ≥ 100 mmol/L beträgt [185].
Während der Geburt sollte eine kontinuierliche fetale Überwachung durchgeführt werden.

5.6 Weitere Empfehlungen

Empfehlung 5.9 **geprüft 2026**

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

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

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

Empfehlung 5.10 **geprüft 2026**

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

[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]

Hintergrund

Frauen mit ICP haben ein deutlich erhöhtes Risiko für die spätere Entwicklung metabolischer oder hepatobiliärer Erkrankungen (Anstieg um 1% pro Jahr). Bei Frauen mit ICP wurden häufiger eine chronische Hepatitis (Hazard Ratio [HR] 6,0, 95% KI 3,4-10,3), Fibrose/Zirrhose (HR 5,1, 95% 3,3-8,0) oder Cholelithiasis / Cholangitis (HR 2,7, 95% KI 2,6-2,9 bzw. HR 4,2, 95% KI 3,1-5,7) im Vergleich zu Frauen ohne ICP beobachtet [186]. ICP ist auch mit späteren immunmediierten Krankheiten (HR 1,3, 95% KI 1,2-1,4), insbesondere mit Diabetes mellitus (HR 1,5, 95% KI 1,3-1,7), sowie einem geringfügig erhöhten Risiko für spätere Herz-Kreislauf-Erkrankungen (HR 1,12, 95% KI 1,06-1,19) assoziiert (P ≤ 0,001 für alle HR) [187]. Entsprechend sollten bei Frauen mit ICP in der Vorgeschichte sorgfältig auf die Entwicklung von hepatobiliären Erkrankungen und eines Diabetes mellitus geachtet werden.

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

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

Vor weiterführender Diagnostik sollte immer eine fundierte Anamnese erhoben werden. Es sollten Informationen zur Schwangerschaft, Geburt und eine detaillierte Familienanamnese erfragt werden. Folgende Angaben zur Familienanamnese sind wichtig: Konsanguinität, Auftreten von Lebererkrankungen in der Familie, Aborte oder frühzeitige Todesfälle.
Zu den Informationen über die Perinatalperiode gehören: Ergebnisse pränataler Diagnostik, Geburtsgewicht und -länge, Ergebnisse des Neugeborenenscreenings, maternale Infektionen und weitere Komplikationen in der Schwangerschaft, wie Ikterus und Pruritus, sowie während der Geburt.
Spezifische Informationen zu einer möglichen Lebererkrankung sind Ikterus, Stuhlfarbe, Xanthome, Blutungsneigung, vorgewölbter Bauch (Hepatosplenomegalie), Komorbiditäten wie Herzfehler, Veränderung der Knochen- oder Gelenkstrukturen sowie Nierenfunktionsstörungen.

Generell sollte bei jeder unklaren Situation mit Ikterus, Pruritus, Mangel an fettlöslichen Vitaminen und Leberversagen an eine cholestatische Lebererkrankung gedacht werden. Dringlich zu behandelnde Erkrankungen sollten rasch ausgeschlossen werden.
Cholestase beschreibt einen Gallenstau, der durch eine gestörte Gallebildung, eine gestörte Ausscheidung von gallepflichtigen Substanzen über die kanalikuläre Hepatozytenmembran bzw. durch einen gestörten Gallefluss entlang der intra- und extrahepatischen Gallenwege bis in den Dünndarm, hervorgerufen wird. In Abhängigkeit des primären Ortes der Schädigung auf Ebene der Hepatozyten bzw. der Gallenwege fällt eine Cholestase laborchemisch durch erhöhte Transaminasen (ALT, AST), erhöhte Werte des konjugierten und Gesamtbilirubins, mit entweder normwertiger bzw. niedrigen Werten für GGT und AP bzw. durch erhöhte Werte für GGT und AP auf (*Abbildung 4*). Ein cholangiozytäres Schädigungsmuster (GGT und AP-Erhöhung) findet sich bei allen obstruktiven Cholestaseformen sowie bei Cholangiopathien. Im Neugeborenen- und Kleinkindesalter ist die AP kein relevanter laborchemischer Parameter, da hier häufig auch die Knochen-AP oder andere Isoenzyme erhöht gemessen werden können. Entsprechend können Cholestasen aufgrund der Höhe der GGT in Gruppen mit niedriger und mit erhöhter GGT unterteilt werden (siehe auch

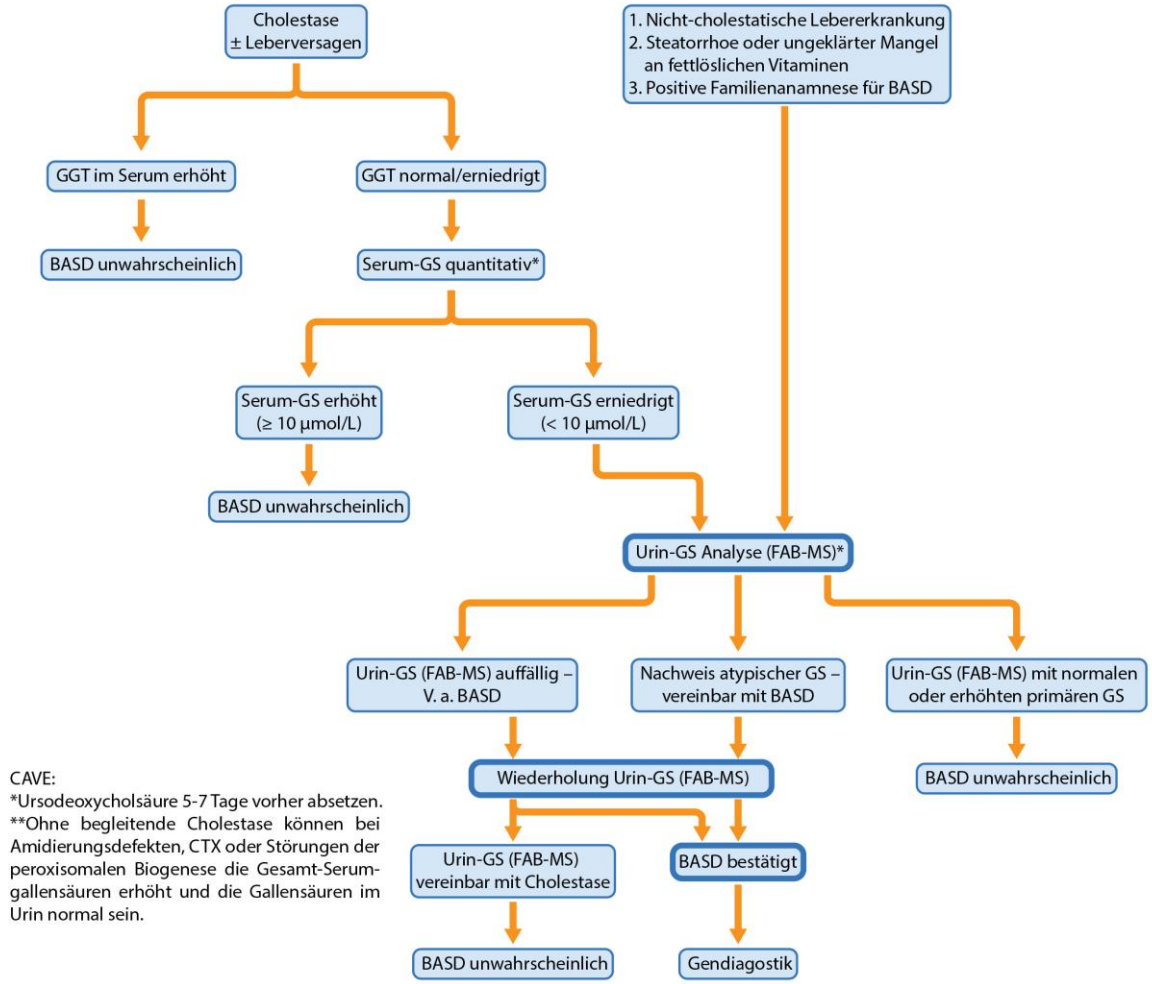


Abbildung 2). Ergänzend kann durch die quantitative Messung der Gallensäuren im Serum eine intrahepatische oder obstruktive Cholestase bestimmt werden. Bei Verdacht einer cholestatischen Leberer-krankung und normalen/niedrigen GS kann durch die qualitative Messung der Gallensäuren z.B. im Urin eine primäre Gallensäuresynthesestörung bestätigt werden.

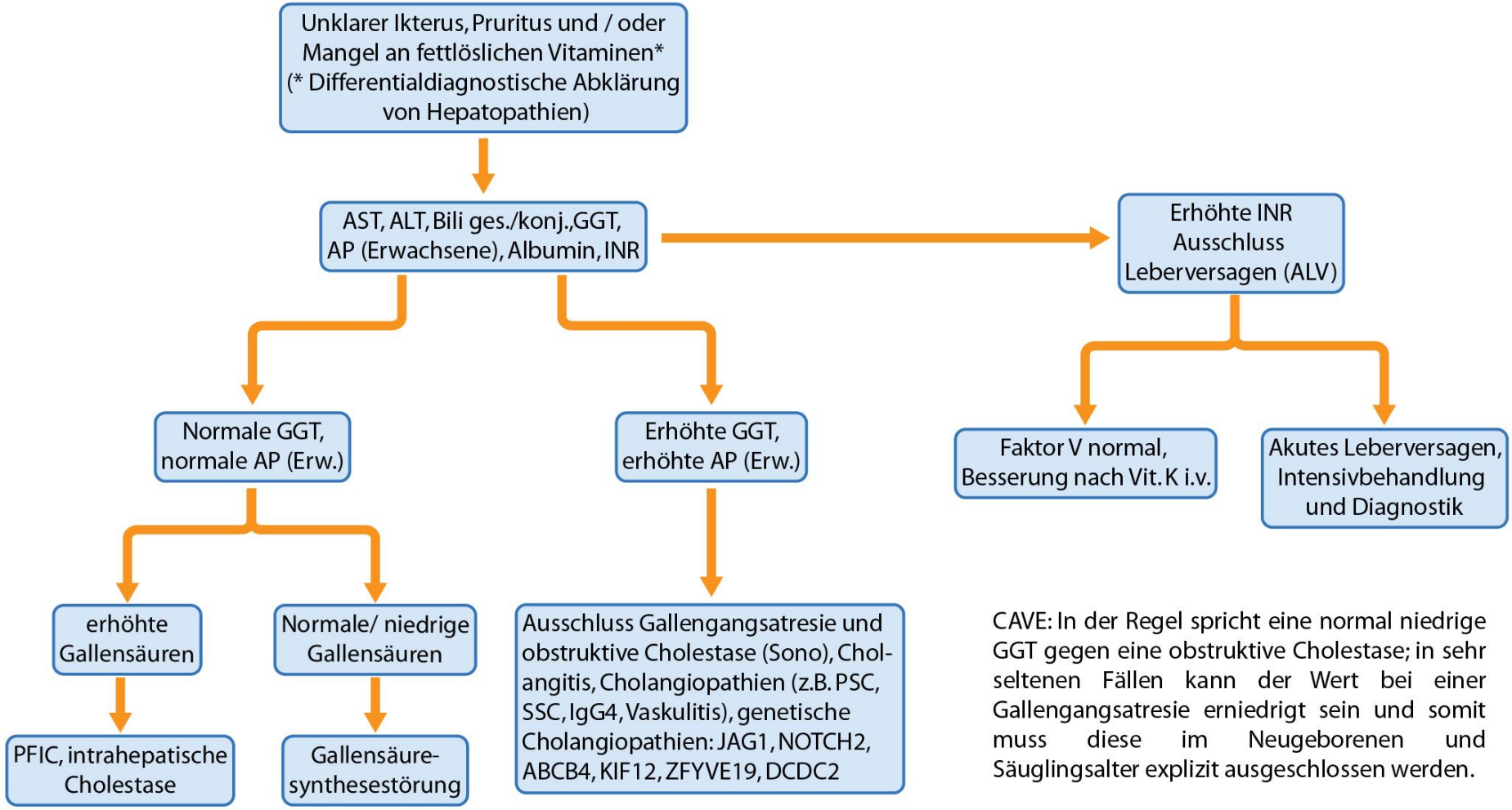


Abbildung 4: Flowchart Differentialdiagnostisches Vorgehen bei Cholestase [Konsens].

Illustration: www.hegasy.de

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

Empfehlung 6.1	**geprüft 2026**

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

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Empfehlung 6.2	**geprüft 2026**

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

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Intrahepatische Cholestase

Lebererkrankungen mit intrahepatischer Cholestase sind durch eine Erhöhung der Transaminasen, der GS und ggf. eine Hyperbilirubinämie gekennzeichnet. Man unterscheidet angeborene Cholestasesyndrome mit eingeschränkter hepatobiliärer Gallensäuresekretion und solche mit erhaltener hepatobiliärer Gallensäuresekretion. Bei eingeschränkter Gallensäuresekretion kommt es durch Akkumulation der Gallensäuren zur Schädigung der Hepatozyten mit Erhöhung von ALT und AST bei normaler GGT. Varianten in folgenden Genen bewirken typischerweise eine Störung der Gallensäuresekretion: *ABCB11, ATP8B1, NR1H4*, *TJP*2, *MYO5B*, *USP53*, *SEMA7A* [188, 189, 190, 191, 192, 151, 193, 194, 195, 196, 197, 149]. Im Gegensatz dazu findet sich bei erhaltener Gallensäuresekretion und reduzierter Phospholipidsekretion bzw. fehlenden Schutzmechanismen im Bereich der Cholangiozyten eine Schädigung der Gallenwege, welche zusätzlich zur Transaminasen- und GS-Erhöhung durch erhöhte GGT gekennzeichnet ist. Genvarianten, die zu einer intrahepatischen Cholestase mit GGT-Erhöhung führen können betreffen folgende Gene *ABCB4, KIF12, ZFYVE19, DCDC2* [198, 199, 200, 197, 146, 133, 201, 132]. Die Anzahl der mit beiden Typen assoziierten Gene wird in den nächsten Jahren wahrscheinlich weiter steigen.

Empfehlung 6.3	**geprüft 2026**

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

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Primäre Gallensäuren werden in der Leber aus Cholesterin synthetisiert, über die Galle in den Darm abgegeben und dort zu sekundären Gallensäuren synthetisiert.
Die Höhe der GS wurde als Surrogatmarker für Juckreiz bei Kindern mit PFIC und ALGS sowie bei Erwachsenen mit PBC insbesondere in Therapiestudien mit IBAT-Inhibitoren verwendet [202, 203, 204, 205,

[206]. Ein dauerhaft erhöhter Wert >100 umol/l war bei PFIC bzw. ein Wert >32-40 umol/l bei Gallengangsatresie nach Kasai OP, mit einem schlechteren Langzeitverlauf der Erkrankung assoziiert [160, 207, 208, 209]. Zur Beurteilung einer cholestatischen Lebererkrankung ist die Bestimmung der GS somit zur Diagnostik und als Verlaufsparameter hilfreich [160, 208, 202].

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

Empfehlung 6.4	**geprüft 2026**
Bei Kindern **soll** und bei Erwachsenen **kann** bei Verdacht auf das Vorliegen einer angeborenen cholestatischen Erkrankung eine molekulargenetische Abklärung erfolgen. **[Expertenkonsens, starke Empfehlung/Empfehlung offen, Konsens]**	

Hintergrund

Bei Cholestase soll bei Neugeborenen und Säuglingen, mit Ausschluss einer Gallengangatresie, sowie Kindern frühzeitig genetische Diagnostik angestrebt werden. Diese dient neben der ausführlichen klinischen Untersuchung und Phänotypisierung einerseits der Bestätigung der Diagnose und andererseits dem Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen. In Abhängigkeit der Patientenpopulation können bei 34 - 61 % der Kinder mit dem klinischen Bild einer PFIC potenziell ursächliche genetische Varianten identifiziert werden [210, 211, 212, 213, 214, 215].

Bei Erwachsenen kann eine Gendiagnostik nach Ausschluss altersentsprechender häufiger Ursachen für eine Leberwerterhöhung, Lebererkrankung bzw. intrahepatische Cholestase in Erwägung gezogen werden. Auch bei Nichtansprechen auf eine Therapie bzw. bei atypischen Verläufen der vermuteten Lebererkrankung kann eine genetische Diagnostik in Erwägung gezogen werden. Bei klinischer Präsentation als LPAC bzw. als schwere bzw. vor dem dritten Trimenon auftretende ICP kann direkt eine genetische Analyse in Erwägung gezogen werden[178].

Die genetische Diagnostik sollte nach entsprechender Aufklärung und unter Beachtung des Gendiagnostikgesetzes als “Whole Exome Sequencing” (WES) bzw. “Whole Genome Sequencing” (WGS) erfolgen (siehe auch *S1 -Leitlinie Molekulargenetische Diagnostik mit Hochdurchsatz-Verfahren der Keimbahn, beispielsweise mit Next-Generation Sequencing, AWMF-Nr. 078-016*). Bei unklaren Fällen kann eine Trio-Sequenzierung, d. h. die Sequenzierung beider Eltern und des Patienten hilfreich sein, um seltene, unbekannte Varianten auszuschließen oder neu entstandene (*de novo*) Varianten zu identifizieren. Sogenannte „Cholestase-Paneluntersuchungen“ können bei der Auswertung der genetischen Befunde hilfreich sein. In den nächsten Jahren wird wahrscheinlich flächendeckend WGS verfügbar sein. Da den hereditären cholestatischen Lebererkrankung genetische Varianten in einer Vielzahl verschiedener Gene zugrunde liegen, wird von der Sequenzierung einzelner Gene abgeraten bzw. wird dies nur bei spezifischen Fragestellungen empfohlen [100]. Sowohl WES als auch WGS ermöglichen eine

erneute Analyse der Daten, sobald neue Cholestase-assoziierte Gene identifiziert werden. Eine Reanalyse kann in regelmäßigen Abständen erfolgen, sollte die initiale Auswertung keine Varianten ergeben haben, die den Phänotyp ausreichend erklären.

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

Empfehlung 6.5	**geprüft 2026**
Im Rahmen der diagnostischen Abklärung einer cholestatischen Lebererkrankung **soll** eine Abdomensonographie durchgeführt werden. **[Expertenkonsens, starke Empfehlung, Konsens]**	

Hintergrund

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

Empfehlung 6.6	**geprüft 2026**

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

[Empfehlungsgrad 0, Konsens]

Diagnostic accuracy in the detection of fibrosis or cirrhosis: VERY LOW ⨁⊖⊖⊖ de Vries et al. 2020[165], Shiau et al. 2020[216], Shneider et al. 2020[217], Smyk et al. 2020[218]

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

Hintergrund

Parenchymveränderungen können bildmorphologisch mittels Ultraschall und Lebersteifigkeitsmessungen, CT oder MRT dargestellt und eingestuft werden [219]. Im klinischen Alltag haben sich hierfür insbesondere auf Ultraschall basierte Lebersteifigkeitsmessungen etabliert. Im Rahmen einer regulären Ultraschalluntersuchung kann gezielt an einer Stelle mittels sogenannter Scherwellen- oder 2D Scherwellenmessung (ARFI) die Lebersteifigkeit beurteilt werden. Eine andere Möglichkeit bietet die VCTE (Vibrations-kontrollierte transiente Elastographie, Fibroscan®) Messung, bei der über einen extrakorporal applizierten Impuls die Ausbreitungsgeschwindigkeit in der Leber mittels einer spezifischen Sonde gemessen wird. Für beide Methoden gibt es Referenzwerte für Kinder und Erwachsene, um den Grad der Parenchymveränderung zu bestimmen.

Bei cholestatischen Lebererkrankungen kann die jeweilige Methode bei Diagnose und im Verlauf genutzt werden, um das Ausmaß bzw. Fortschreiten der Leberfibrose abzuschätzen. Der Vorteil ist dabei, dass der jeweilige Fibrosegrad nicht mittels Biopsie, sondern nicht invasiv gemessen wird. Liu et al. haben in einer Kohorte von 156 Neugeborenen den optimalen Cut off Wert für die Scherwellenelastographie und Diagnose einer Gallengangatresie von 7.1 kPA mit einer AUC von 0.82 (95% KI, 0,76 – 0,89; p<0,0001) ermittelt. [220] Ähnliche Ergebnisse haben Wu und Kollegen für die VCTE bei 48 Neugeborenen mit Cholestase ermittelt. Der Cut-off in dieser Kohorte lag bei 7.7 kPA mit einer AUC von 0.85. Bei 36 der Kinder wurden die VCTE Werte mit dem histologischen METAVIR Fibrose Score korreliert und ein mittlerer VCTE Wert von 10.5 kPa (IQR 9.9-17 kPa; n=11) mit METAVIR F3/4 sowie 4.9 kPA (IQR 4.0 – 6.4 kPa; n=25) mit einem METAVIR F0 – F2 Score korreliert. Im Weiteren waren VCTE Werte (26 kPa; IQR 19.5 – 29) eine Woche nach Kasai Operation mit dem Nachweis von Ösophagusvarizen 6 Monate nach Kasai-Operation assoziiert.[221] Gunda et al. haben eine systemische Literatur Recherche durchgeführt um den diagnostischen Wert einer Elastographie bei der Diagnose einer Gallengangatresie zu ermitteln. Dabei wurden 15 Studien ermittelt mit einer relativ hohen heterogenen Studienlage von I^2=96% und gesammelten Sensitivität und Spezifität von 83% und 77%.[222]

Bei Erwachsenen mit PBC und PSC gibt es bislang nur wenig Evidenz, die eine Korrelation von Lebersteifigkeitsmessung mit histologischen Fibrosegraden belegen. In einer Metanalyse wurden von Marcos und Kollegen 13 geeignete Studien identifiziert bei denen eine Sensitivität und Spezifität für die Methoden der Lebersteifigkeitsmessung bei Patienten mit PSC oder PBC zwischen 71 – 95% und 0.82

– 0.91% lagen. [223] In einer weiteren Metaanalyse von Goertz und Kollegen wurden 3 Studien für den Fibrosegrad 4 und 4 Studien für den Fibrosegrad 3 bei Patienten mit PBC identifiziert, die jeweils eine Sensitivität und Spezifität von 90 – 94% und 68 – 92% ergaben, aber bei Fibrosegrad 3 signifikant heterogene Ergebnisse (I^2=65%) zeigten [224]. In einer weiteren Studie wurde der Fibrosegrad mittels VCTE, mit MRT-Elastographie und Leberbiopsie verglichen. Bei Fibrosegrad 2 und 3 wurde eine gute Übereinstimmung der jeweiligen Untersuchungsergebnisse mit jeweiliger Sensitivität und Spezifität von 90.9 und 89.3% für F2 und 92.3 – 92.1% ermittelt [225]. Zusätzlich zur Lebersteifigkeit kann die Bestimmung der Milzsteifigkeit dazu beitragen Personen mit klinisch relevanter portaler Hypertension (CSPH) zu identifizieren [226], [227].

7 Leitlinie – Therapiekonzepte der genetisch-cholestatischen Lebererkrankungen

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

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

Die geringe Zahl an Patienten, die Diversität der Erkrankungen, die unterschiedlichen Krankheitsursachen sowie die komplexen und immer wieder sehr individuellen Krankheitsverläufe führen zu einer Reihe übergreifender struktureller Herausforderungen in Diagnostik und Versorgung von Patienten mit seltenen cholestatischen Lebererkrankungen. Neben einigen gut erforschten und therapierbaren Erkrankungen bestehen bei einer Vielzahl der Erkrankungen noch erhebliche Defizite in der Forschung, der Diagnostik und der Therapie. Dies betrifft insbesondere die Organisation der Versorgungsstrukturen in der Kooperation zwischen unterschiedlichen Berufsgruppen, spezialisierten Versorgungszentren und flächendeckenden Angeboten und der Abstimmung zwischen versorgenden Institutionen. Die Forschungsaktivitäten und das verfügbare Wissen bezüglich seltener Erkrankungen sind vielfach gering und wenig verbreitet. Bis zur Diagnosestellung vergehen daher auf Grund fehlender gesicherter Diagnoseverfahren oder mangelnder Kenntnisse über die Erkrankungen oft viele Jahre [228]. Ist eine Diagnose gestellt, fehlen häufig kausale Therapieansätze. Auch erfordert die symptomorientierte Behandlung vielfach einen interdisziplinären Ansatz der Betreuung und Pflege, um die Lebensqualität in körperlicher und psychosozialer Hinsicht zu verbessern. Die Umsetzung der Therapie und damit die Verbesserung der Lebenserwartung kann in vielen Fällen nur in spezialisierten Zentren geleistet werden [229].

Es besteht ein ungedeckter Bedarf im Bereich der seltenen Lebererkrankungen. Die Expertise in Diagnostik und Therapie ist auf wenige Zentren konzentriert und benötigt viele Jahre, um einen hohen Standard zu erreichen. Patienten mit seltenen Krankheiten leben nicht unbedingt in der Nähe eines Expertenzentrums, sind aber auf eine Therapiesteuerung durch diese Zentren [230] angewiesen.

Genetisch-cholestatische Lebererkrankungen sind seltene Erkrankungen mit einer Inzidenz von etwa 1:18.000 [105, 136]. Dies erschwert die systematische Erhebung klinischer Daten und das Aufstellen von Handlungsempfehlungen. Multizentrische Registerstudien wie die GALA-Studie für das ALGS und das

NAPPED Konsortium für PFIC leisten aktuell wichtige Datenerhebungen [106, 231]. Handlungsempfehlungen für die Therapiesteuerung dieser Erkrankungen existieren bisher kaum und sind meist expertenbasiert [232]. Obwohl neuartige Methoden der Diagnostik wie das Next-Generation Sequencing (NGS) die Diagnosestellung und damit den frühen Einsatz neuartiger Therapiemethoden vereinfacht haben, ist die Planung einer individualisierten Therapie komplex und erfordert ein hohes Maß an Expertise beim Behandlerteam. Die Zentralisierung komplexer chirurgischer Eingriffe bei Lebererkrankungen im Kindesalter wird zunehmend anerkannt als Mittel, um die Ressourcennutzung zu optimieren sowie die Versorgungsqualität und den Behandlungserfolg für Patienten zu verbessern [233-236].
Gerade bei seltenen Erkrankungen ist die Bildung spezialisierter Kompetenzzentren eine zentrale Anforderung. Dies gewährleistet, eine größere Zahl an Patienten zu behandeln und ausreichend Erfahrung zu sammeln, um eine erforderliche interdisziplinäre und Berufsgruppen übergreifende Zusammenarbeit zu ermöglichen. Ferner sind gut definierte Patientenkohorten die Basis für internationale Studien und Register sowie translationale Forschungsprojekte [229].

7.2 Übergeordnete Therapiekonzepte

7.2.1 Ernährung

Um den Ernährungsstatus adäquat beurteilen zu können, bedarf es einer ausführlichen Anamnese sowie Kenntnis der Komorbiditäten [237]. Es sollten übergeordnete Symptome wie allgemeine Leistungsfähigkeit, Müdigkeit, Gedeihen, Appetit bzw. Inappetenz, Übelkeit und Erbrechen, wiederholte Infektionen, Stuhlkonsistenz und -frequenz, Zugang zu Nahrungsmitteln und Supplementen, Adhärenz der Medikamenteneinnahme und der Vitamin-Supplementation erfragt werden. Gegebenenfalls kann ein differenziertes Ernährungsprotokoll erhoben und beurteilt werden [237].
Die klinischen Daten inklusive Anthropometrie, Bodymass Index (BMI), Analyse der Gedeihparameter in Wachstumskurven sind essenzielle Basisparameter in der Beurteilung. Allerdings kann die Interpretation der Parameter durch verschiedene Faktoren erschwert sein: die Gewichtsentwicklung kann durch Hepatosplenomegalie, Ödeme oder Aszites beeinflusst werden. Zuverlässigere Parameter bieten neben der Körperlänge [238] auch der mittlere Oberarmumfang sowie die Tricepshautfalten-Dicke [239]. Es wird empfohlen, die Anthropometrie zu wiederholen, um den Einfluss von Ernährungsinterventionen zu erfassen[240].

Empfehlung 7.1	**geprüft 2026**
Unabhängig vom Alter **sollte** die Effektivität von Ernährungsinterventionen bei Patienten mit GCS durch wiederholte Messung anthropometrischer oder bildgebender Parameter bestimmt werden. **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**	

Hintergrund
Das Zeitintervall der Wiederholungsmessungen richtet sich nach dem Ausmaß der Mangelernährung und reicht von 2 Wochen bis zu 3-6 Monate [241]. Funktionelle Beurteilungen des Ernährungsstatus liefern

wichtige zusätzliche Informationen. Die Messung der Handgriffstärke ermöglicht eine Analyse in pädiatrischen und erwachsenen Patienten [242, 243]. Eine zunehmende Einschränkung der körperlichen Leistungs- und Widerstandsfähigkeit im Sinne einer allgemeinen Gebrechlichkeit (engl. Frailty) ist ein weiteres funktionelles Maß für einen reduzierten Ernährungsstatus vor allem bei adulten, aber auch pädiatrischen Lebererkrankungen. Die Gebrechlichkeit korreliert mit Morbidität, Länge von Krankenhausaufenthalten und Wartelistenmortalität [244-248]. Bildgebende Verfahren eignen sich ebenfalls dazu, den Ernährungsstatus zu beurteilen. Dazu gehört vor allem die Beurteilung der Sarkopenie bei Erwachsenen und zunehmend auch bei Kindern [249-251].

Patienten mit chronischer cholestatischer Lebererkrankung weisen zudem oft einen Mangel an Proteinen, essenziellen Fettsäuren und fettlöslichen Vitaminen auf [237]. Für ein angemessenes Gedeihen benötigen Kinder mit cholestatischen Lebererkrankungen bis zu 80 % mehr Kalorien als gesunde Kinder [252]. Eine konsequente Ernährungstherapie und regelrechtes Gedeihen vor einer Lebertransplantation verbessern das Überleben des Patienten und des Transplantats und reduzieren infektiologische sowie chirurgische Komplikationen [253, 254].

7.2.2 Substitution fettlöslicher Vitamine

Die Cholestase führt zu einem gestörten enterohepatischen Kreislauf mit einer gestörten Sekretion von Gallensäuren und Phospholipiden in die Gallenflüssigkeit, wodurch die Resorption von Lipiden und fettlöslichen Vitaminen (A, D, E und K) im Darm reduziert ist. Um diese Mikronährstoffe zu resorbieren, müssen Mizellen gebildet werden, die die fettlöslichen Bestandteile im Darm solubilisieren und ihre passive Diffusion durch den Enterozyten erleichtern. Liegt der Gallensäurespiegel im Darmlumen unter einer kritischen Mizellenkonzentration, ist die Absorption fettlöslicher Vitamine beeinträchtigt. Dies führt zu schwerwiegenden Komplikationen wie Rachitis, Xerophthalmie und Blutungen [255]. Cholestatische Lebererkrankungen bedürfen daher sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter einer angemessenen, oralen Vitaminzufuhr. Die Dosierung sollte an den spezifischen Bedarf des Patienten angepasst werden, auch um das Auftreten von Nebenwirkungen zu vermeiden [256]. Die Anwendung von spezifischen Absorptionstechnologien der Vitaminpräparate kann zu einer besseren Verfügbarkeit führen [256, 257].

Empfehlung 7.2	**geprüft 2026**
Bei Diagnose eines Cholestasesyndroms **soll** im Verlauf auf die ausreichende Versorgung mit fettlöslichen Vitaminen, die Knochenmineralisation sowie insbesondere bei Kindern und Jugendlichen auf ein regelrechtes Gedeihen geachtet werden. **[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**	

Hintergrund

Die Prävalenz eines Mangels an fettlöslichen Vitaminen wird bei Kindern mit Cholestase bei 20–30% gesehen[258]. Insofern sollten Patienten mit Cholestase regelmäßig auf eine altersentsprechende körperliche Entwicklung und eine adäquate Versorgung mit fettlöslichen Vitaminen untersucht werden. Die jeweiligen Serumspiegel sollten alle 3 – 6 Monate kontrolliert werden. Die Nahrung sollte bei Bedarf mit

MCT Öl und Protein angereichert und die Vitamine A, E, D, und K regelmässig in entsprechender Dosierung substituiert werden. [237] Im Rahmen eines chronischen Calcium- und Vitamin D- Mangels und resultierend sekundärem Hypoparathyreoidismus, ggf. eingeschränkter körperlicher Bewegung und systemischer Entzündungsreaktion steigt das Risiko einer verminderten Knochenmineralisation mit erhöhtem Frakturrisiko. [259]

Wann ist eine Osteodensitometrie indiziert?

Bei Kindern mit einer genetisch bedingten cholestatischen Erkrankung kann eine Osteodensitometrie mit DEXA (Dual-energy x-ray absorptiometry) zur Messung der Knochendichte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und abhängig von diesem Ausgangswert im Rahmen der Verlaufskontrollen erfolgen [260]. Ossäre Komplikationen sind bei pädiatrischen chronischen Lebererkrankungen häufig, weshalb ein Screening empfohlen wird [261, 262].

Empfehlung 7.3	**geprüft 2026**
Bei Kindern mit einem GCS **kann** zur Bestimmung der Knochendichte ab einem Alter von 5 Jahren eine DEXA-Messung durchgeführt werden, da ab diesem Alter Normwerte für Kinder existieren. **[Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens]**	

Empfehlung 7.4	**geprüft 2026**
Bei Kindern und Jugendlichen, die an genetisch bedingten cholestatischen Erkrankungen leiden, **sollte** unter der Substitution von Ergocalciferol (D2) oder Cholecalciferol (D3) ein 25-Hydroxy-Cholecalciferol Spiegel >20 ng/mL (50 nmol/L) und ein Parathormon Spiegel <55 pg/mL (5,8 pmol/L) angestrebt werden. **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**	

Hintergrund

Die empfohlene orale Dosis der Vitamin D-Substitution beträgt das 3- bis 10-fache der üblichen Empfehlungen. Eine monatliche intramuskuläre Verabreichung von 60.000 bis 150.000 U kann erforderlich sein, um den 25OHD-Spiegel zu normalisieren, wenn hohe orale Dosen unwirksam sind, insbesondere bei cholestatischer Erkrankung. Wie bei allen invasiven Eingriffen bei dieser Patientengruppe besteht ein geringes Risiko, Hämatome zu verursachen. Die biologisch aktive Form von Vitamin D – Calcitriol oder dessen Vorstufe Alphacalcidol tragen nicht zur Auffüllung der körpereigenen Vitamin-D-Speicher bei. Ihr Einsatz bei Lebererkrankungen ist auf die Erhöhung der Kalziumabsorption im Darm zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus und der Hypokalzämie oder des damit verbundenen Nierenversagens beschränkt. Das altersgemäße Kalzium/Kreatinin-Verhältnis sollte anhand des morgendlichen Nüchtern-Urins kontrolliert werden, um eine Überbehandlung zu vermeiden. Die Mobilität sollte gefördert werden [261].

Bei Erwachsenen gibt es umfangreichere Erfahrungen in der spezifischen osteologischen Therapie bei der Primär biliären Cholangitis (PBC) [260]. Bei Osteoporose wurden Alendronat und Ibandronat angewandt und steigerten effektiv die Knochenmasse bei Patienten mit PBC [263]. Orale Bisphosphonate können eine schwere Gastritis oder Ösophagitis auslösen und sollten daher bei Patienten mit Varizen nicht oral, sondern als intravenöse Applikation angewendet werden [264]. Für weiterreichende Informationen wird auf die Leitlinie Osteoporose verwiesen [265].

7.2.3 Therapie des cholestatischen Pruritus

Zur Therapie des cholestatischen Pruritus stehen topisch- und systemisch-wirksame Pharmazeutika sowie chirurgische Therapieoptionen zur Verfügung [101]. Bei jedem Patienten mit genetisch-cholestatischer Lebererkrankung ist die routinemäßige Frage zur Kontrolle des Juckreizes wichtig, da Juckreiz zu einer massiven Beeinträchtigung der Lebensqualität sowohl der Patienten als auch der pflegenden Angehörigen führt [106]. Weiterhin sind eine körperliche Untersuchung der Haut auf Kratzspuren und Wunden sowie die genaue Befunddokumentation erforderlich. Skalierte Bewertungssysteme können dabei unterstützen, das Ausmaß der Beschwerden und den Erfolg von Therapieinterventionen zu objektivieren. Der ItchRo Score wurde bei Patienten mit ALGS und PFIC validiert, bewertet den Pruritus auf einer Skala von 0 bis 4 und kann sowohl von Patienten bzw. Patienteneltern und -betreuern sowie medizinischem Personal erhoben werden [266].

Tabelle 12: ItchRo Skala

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

Hintergrund

Pathophysiologische Grundlagen

Im pathophysiologischen Modell des cholestatischen Pruritus kommt potenziellen Pruritogenen eine zentrale Rolle zu. Dabei wird angenommen, dass Pruritogene systemisch zirkulieren und den enterohepatischen Kreislauf durchlaufen. Zu den Pruritogenen, die in der letzten Dekade im Fokus der pathophysiologischen Modelle standen, gehören Gallensäuren, endogene Opioide, Histamin, Serotonin und Steroidmetabolite [267]. Endogene und exogene potentielle Pruritogene können über Rezeptoren an nicht myelinisierten Typ-C Nervenfasern der Haut binden und Pruritus auslösen. Bei der synaptischen Übertragung können Botenstoffe wie das natriuretische Polypetid eine Rolle spielen [267]. Gallensäuren können als Pruritogene an zahlreiche Rezeptoren binden, darunter spielen die Rezeptoren TGR5, FXR und MRGPRX4 (Mas-related G protein-coupled receptor member X4 an sensorischen Neuronen) die größte Rolle [268]. Seit mehreren Dekaden wird die Rolle von Gallensäuren als Pruritogene diskutiert. Die Tatsa-

che, dass sich der cholestatische Pruritus bessert im Rahmen einer Behandlung mit Gallensäurebindern, Plasmapherese, den Inhibitoren für den apikalen natriumabhängigen Gallensäuretransporter (ASBT oder IBAT, siehe *Abschnitte unten*) oder durch Anlage einer nasobiliären Drainage, unterstreicht die postulierte Wirkung [268]. Im Gegensatz dazu besteht keine gute Korrelation zwischen der zirkulierenden Konzentration der Gallensäuren oder der Konzentration von Gallensäuren in der Haut und Pruritusintensität [269, 270]. Im Rahmen der genetisch determinierten Natrium-Taurocholat-kotransportierenden Polypeptid-Mangelerkrankung kommt es zu einer extrem erhöhten Konzentration von Gallensäuren im Serum, ohne dass sich cholestatischer Pruritus manifestiert [271-274]. Eine Rolle für Bilirubin wurde in der Entstehung des cholestatischen Pruritus diskutiert. Einige Erkrankungen, die mit deutlich erhöhten Bilirubinkonzentrationen im Serum einhergehen wie das RS- oder DJS, weisen jedoch keinen signifikanten Pruritus auf [267]. Eine Signalgebung über Subtypen der Opioidrezeptoren oder Rezeptoren des serotonergischen Systems könnte bei der Pruritusentstehung eine Rolle spielen: Pruritusinduktion hängt zusammen mit einer Aktivierung des μ-Opioidrezeptors, während eine Aktivierung des κ-Opioidrezeptors den Pruritus abschwächt [267]. Lysophosphatidsäure (LPA) ist ein potentielles Pruritogen in cholestatischen Lebererkrankungen [269]. Erhöhte LPA-Konzentrationen waren mit erhöhter Serumaktivität und Spiegeln von Autotaxin (ATX, einer zirkulierenden Lysophospholipase D) assoziiert. ATX ist verantwortlich für die Hydrolyse von LPA aus dem Vorläufermolekül Lysophosphatidylcholin (LPC). Die ATX-Aktivität im Serum korreliert mit Pruritusintensität [269]. Dennoch geht eine erhöhte ATX-Aktivität nicht immer mit Pruritus einher und konjugierte Gallensäuren können die ATX-Aktivität inhibieren und damit die Rolle von LPA bei der Entstehung des cholestatischen Pruritus in den Hintergrund drängen [269, 275]. Lysophospholipide wie Lysophosphotidylcholin können zur Pruritusinduktion beitragen, aber die Rolle bei der Entstehung des cholestatischen Pruritus ist bisher nur unzureichend definiert [276]. Auch Steroide wurden als Pruritogene untersucht. Steroidmetabolite wie 5β-pregnane-3α,20α-diol-3-sulfat (PM3S) sind, wie bestimmte Gallensäuren, ebenfalls Liganden des TGR5 Rezeptors. Dennoch bleibt der Beitrag solcher Steroide in der Pathophysiologie des cholestatischen Pruritus bisher unklar. Das unzureichende Verständnis der Pathophysiologie des cholestatischen Pruritus limitiert die Entwicklung effektiver kausaler Therapien. Die initiale Behandlung sollte, sofern erkennbar, die zugrundeliegende Ursache therapieren, so z.B. die endoskopische Behandlung einer klinisch relevanten (dominanten) Striktur der Gallenwege oder die Beendigung Cholestase-induzierender Medikamente. Evidenzbasierte Behandlungsempfehlungen für Pruritus bei Cholestase beruhen auf Kohortenstudien, randomisierten placebokontrollierten Studien und Meta-Analysen in Kohorten von meist begrenzter Größe bei Patienten mit cholestatischen Erkrankungen und begleitendem Pruritus [267].

7.2.4 Konservative Therapie des cholestatischen Pruritus

Die konservative Behandlung des cholestatischen Pruritus basiert auf einer Vielzahl von mechanistischen Ansätzen und wird nach topischer und systemischer Applikation unterschieden [277]. Insgesamt ist die Wirksamkeit konventioneller medikamentöser Ansätze interindividuell hochvariabel. Diese Beobachtung ist anteilig durch die ausgeprägte ätiologische Heterogenität und die unterschiedliche pathogene Bedeutung der jeweiligen Genotypen (z. B. auf die jeweilige Restfunktion von Transporterproteinen) innerhalb der genetisch-cholestatischen Lebererkrankungen erklärt.

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

Kleine klinische Studien in den 90er Jahren etablierten das Antibiotikum Rifampicin [278] sowie den Opioidrezeptor-Antagonist Naltrexon [279]. Der vermutete Wirkmechanismus von Rifampicin besteht in der Aktivierung von Cytochrom P3A, das für die Hydroxylierung von Gallensäuren bedeutsam ist und eine Wiederaufnahme der Gallensäuren im Ileum vermindert. Das Anionenaustauscherharz Colestyramin bindet Gallensäuren im Dünndarm und kann durch die Sequestrierung und erhöhte Ausscheidung den Gallensäurepool reduzieren. Die Compliance ist jedoch insbesondere bei Kindern aufgrund von Menge, Textur und des Geschmacks der oralen Formulierung eingeschränkt. Von den genannten Therapeutika ist lediglich Colestyramin zur Behandlung des cholestatischen Pruritus zugelassen.

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

In der EASL-Clinical Practice Guideline werden UDCA, Rifampicin und IBAT-Inhibitoren als konventionelle Therapieoptionen des cholestatischen Pruritus im Kindes- und Jugendalter empfohlen, wobei Rifampicin als first-line Therapie benannt wird [100].

7.2.5 Chirurgische Therapie des cholestatischen Pruritus

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

Bei der PEBD wird eine ausgeschaltete Jejunumschlinge an den Gallenblasenfundus anastomosiert und mit dem anderen Ende als Stoma zur Haut ausgeleitet [280]. Alternativ kann die Appendix unter Erhalt des Meso zur Ableitung eingesetzt werden [281].

Bei der PIBD wird kein Hautstoma angelegt und mittels einer ausgeschalteten Jejunalschlinge eine interne Verbindung zwischen Gallenblase und Kolon angelegt im Sinne einer Cholezysto-Jejuno-Kolostomie. Bei diesem Verfahren wird der Gallensäurepool reduziert, indem die Galle unter Umgehung des Ileums in den Dickdarm umgeleitet und eine Reabsorption in den enterohepatischen Kreislauf zum großen Teil vermieden wird[282, 283]. Eine Variante dieser PIBD ist die Cholezysto-Appendix-Kolostomie Umgehung. Hierbei wird die Appendix unter Erhalt des Mesenteriums abgesetzt und als Conduit an Gallenblase und Kolon anastomosiert [284]. Eine weitere Variante der PIBD ist die direkte Cholezysto-Kolostomie. In dieser selten beschriebenen Technik wird die linke Kolonflexur losgelöst und durchtrennt und das distale Ende mittels einer End-zu-Seit-Anastomose an die Gallenblase gehängt. Das Kolon ascendens wird dann 10 cm von der Gallenblasenanastomose entfernt wieder an das Kolon transversum anastomosiert, um so im Sinne einer Roux-en-Y-Rekonstruktion eine kurze Kolonableitung zu schaffen[284].

Die IE beinhaltet ebenfalls kein externes Stoma und auch hier wird das terminale Ileum ausgeschlossen, um den enterohepatischen Kreislauf zu unterbrechen. Es werden die distalen 15% der Dünndarmlänge

durch Blindverschluss ausgeschlossen und der zuführende Schenkel End-zu-Seit an das Kolon ascendens anastomosiert [283]. Diese Technik ist vorteilhaft für cholezystektomierte Patienten.
Des Weiteren wurden in vereinzelten Fällen noch weitere Techniken beschrieben wie die "Button"-Cholezystostomie, bei der über einen offenen oder laparoskopischen Zugang eine Knopfgastrostomiesonde durch eine Inzision im rechten oberen Quadranten in die Gallenblase eingeführt wird. So kann die Gallenblase intermittierend oder kontinuierlich drainiert werden [285, 286].

Empfehlung 7.5 **geprüft 2026**

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

[Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Pruritus: VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ Jannone et al. 2020[287], Pfister et al. 2023[288]
Adverse: VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ Jannone et al. 2020[287]

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

Hintergrund

Die Ergebnisse mehrerer retrospektiver Kohortenstudien belegen trotz sehr geringer Fallzahlen, dass günstige Effekte einer nasobiliären Drainage auf den cholestatischen Pruritus hinweisend sein können auf ein Therapieansprechen durch die Anlage einer externen oder internen Galleableitung [289, 290, 288, 287]. Aufgrund von Risiken wie einer Cholangitis, Post-ERCP-Pankreatitis, einer Dislokation einer nasobiliären Drainage oder technischer Herausforderungen bei der Anlage der Drainage bei Kindern ist eine Abwägung der Vor- und Nachteile dieses Eingriffs vor der Planung einer chirurgischen Ableitung sinnvoll [287].

Statement 7.6 **geprüft 2026**

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

[Expertenkonsens, starker Konsens]

Hintergrund

Die Empfehlung erfolgt auf Grundlage einer niedrig- bis sehr niedriggradigen Evidenz. In keiner der Studien wurde eine Symptomkontrolle (z. B. Pruritus, Längenwachstum, Gewicht, Abgeschlagenheit) direkt zwischen PIBD und PEBD verglichen, weshalb diese Studien die klinische Fragestellung nicht beantworten können. Die untersuchten Kohorten wurden bezüglich der Baseline-Charakteristika nicht abgeglichen. Die unterschiedlichen Ansprechraten können somit durch Unterschiede in den analysierten Kohorten entstanden sein. Ebenso kann die Dauer der Nachbeobachtung das Outcome beeinflussen. Komplikationen treten bei PEBD häufiger auf als bei PIBD [291 284, 292-312, 288].

7.2.6 Therapiemonitoring

Spezifische Parameter für die Verlaufsbeurteilung bei Patienten mit genetischen Cholestasesyndromen sind nicht validiert. In Analogie zu anderen cholestatischen Erkrankung bei Erwachsenen und Kindern können folgende Parameter und Methoden zur Beurteilung der Erkrankungsintensität und der Erkrankungsstadien angewandt werden [313]: Quantifizierung des Gesamtbilirubins, Albumins und der Gerinnungsfunktion sowie Ultraschall des Abdomens [314] mit nichtinvasiver Beurteilung des Fibrosegrades der Leber mittels Elastografieverfahren wie der 2D-Scherwellenelastographie oder Vibration-Controlled Transienten Elastographie (VCTE, Fibroscan) [315]. Eine besondere Rolle kommt der Messung von Gallensäuren im Serum zu, da sie bei genetisch-cholestatischen Lebererkrankungen prädiktiv für das Ansprechen auf eine Therapie und das Transplantations-freie Überleben sind [160]. Im klinischen Alltag sollte routinemäßig die Wirksamkeit der jeweiligen Juckreiztherapie erfragt werden.

7.3 Krankheitsspezifische Therapiekonzepte

7.3.1 Alagille Syndrom

Empfehlung 7.7 **geprüft 2026**

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

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

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

Pruritus, Serumgallensäuren, Sicherheitsprofil: HIGH ⊕⊕⊕⊕ Muntaha et al. 2022[316], Ovchinsky et al. 2024[203]

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

Hintergrund

IBAT-Inhibitoren (IBATi) bei ALGS verbessern signifikant häufiger als Placebo und/oder UDCA bzw. Rifampicin den cholestatischen Pruritus. Ferner senken IBATi die Serumspiegel der GS, verbessern dadurch möglicherweise das Outcome der Lebererkrankung und beeinflussen positiv die Lebensqualität der behandelten Kinder [202, 316-318]. Eine Placebo-kontrollierte, randomisierte Phase-2b-Studie mit offener Verlängerung bei Kindern (im Alter von 1-18 Jahren) mit ALGS wurde mit dem IBATi Maralixibat durchgeführt [202]. Die in Frage kommenden Teilnehmer wiesen mehr als das Dreifache des normalen GS-Spiegels auf und hatten hartnäckigen Pruritus. Nach 18 Wochen Maralixibat 380 µg/kg einmal täglich wurden die Teilnehmer 1:1 randomisiert und entweder weiter mit Maralixibat oder 4 Wochen lang mit Placebo behandelt. Anschließend erhielten alle Teilnehmer bis Woche 48 Maralixibat in offener Dosierung. Während der Langzeitverlängerung über maximal 204 Wochen wurde die Dosis auf bis zu 380 µg/kg zweimal täglich erhöht. Der primäre Endpunkt war die mittlere Veränderung der Serum-GS

während der randomisierten Kontrollphase bei den Teilnehmern mit einer mindestens 50%igen Reduktion der GS bis Woche 18. Der cholestatische Pruritus wurde anhand von Skalen mit 0-4 Punkten bewertet, die von Betreuern, Patienten und Ärzten erstellt wurden [202]. Der primäre Endpunkt der Studie wurde erreicht, unter Therapie mit Maralixibat kam es zu einer signifikanten Reduktion der GS und zu einer Besserung des Pruritus im Vergleich zu Placebo. Diese Wirkungen hielten bis zum Ende der Langzeitbeobachtung an.

Eine 24-wöchige Phase-3-Studie wurde mit dem IBATi Odevixibat durchgeführt [203]. Patienten mit ALGS wurden 2:1 randomisiert in Gruppen verteilt, die entweder Odevixibat 120 µg/kg/Tag oder Placebo erhielten; Patienten, Ärzte und Studienpersonal waren gegenüber der Behandlungszuweisung verblindet. Der primäre Endpunkt war die Veränderung der von den Betreuern berichteten Pruritusintensität (Skala: 0-4) vom Ausgangswert bis zu den Wochen 21-24. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Veränderung der Serum-GS vom Ausgangswert bis zum Durchschnitt der Wochen 20 und 24 sowie die Veränderung der Schlafparameter vom Ausgangswert bis zu den Wochen 21-24. Insgesamt 52 Patienten erhielten entweder Odevixibat (n=35) oder Placebo (n=17). Die mittlere Pruritusintensität und die Konzentration der GS waren bei Studienbeginn in beiden Gruppen signifikant erhöht. Der Rückgang der Pruritusintensität und der GS waren unter Odevixibat signifikant größer als unter Placebo; signifikante Verbesserungen mehrerer Schlafparameter wurden ebenfalls beobachtet. Zu den behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen gehörten vor allem eher milde abdominelle Beschwerden[203]. In einer weiteren Kohortenstudien wurden Überlebensdaten von Patienten mit ALGS aus der retrospektiven Registerstudie GALA [109] verglichen mit Daten zum Überleben bei Patienten mit ALGS unter Behandlung mit dem IBATi Maralixibat [319]. Dabei zeigte sich, dass Patienten unter Maralixibat im Gegensatz zu nicht mit IBATi therapierten Patienten einen Vorteil im ereignisfreien Überleben haben können. Weitere Analysen der beiden Phase 3 Studien mit IBATi bei ALGS werden zeigen, ob sich durch die IBATi Therapie gegenüber der bisherigen Standardtherapie weitere Vorteile in der Prognose ermitteln lassen. Diese positiven Effekte der IBAT-Inhibitoren auf Symptomlast, Lebensqualität und transplantationsfreies Überleben wurden in einem systematischen Review zum Alagille-Syndrom unterstrichen [101].

Statement 7.8	**geprüft 2026**
Es gibt keine hinreichenden Daten für eine Empfehlung für oder gegen die Leber-Lebendspende von molekulargenetisch betroffenen, klinisch nicht erkrankten Personen bei Alagille-Syndrom. **[Konsens]** **Transplantat-Überleben:** VERY LOW ⨁⊖⊖⊖ Arnon et al. 2010[320]	

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

Hintergrund

Über 20% der Patienten mit ALGS müssen lebertransplantiert werden. Die Prognose der Lebertransplantation ist wie bei anderen Indikationen sehr gut [321-323]. Bei einzelnen, asymptomatischen elterlichen

Leberlebendspendern wurde ein heterozygotes Mosaik von krankheitsursächlichen *JAG1*-Varianten beschrieben. Trotz asymptomatischem Spender ging das *JAG1*-Mosaik in der Transplantatleber mit den Symptomen einer intrahepatischen Gallenganghypoplasie und unzureichenden biliären Drainage beim Empfänger einher und war deshalb mit einem schlechteren Verlauf nach Transplantation assoziiert[321-323, 315-317]. Daher sollten potenzielle Leberlebendspender sorgfältig z. B. mittels Magnetresonanz-Cholangiopankreatographie und ggf. intraoperativem Cholangiogramm sowie ggf. einer Leberbiopsie und genetischen Untersuchungen abgeklärt werden.

7.3.2 Progressive intrahepatische familiäre Cholestase (PFIC)

Empfehlung 7.9 **modifiziert 2026**

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

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

Pruritus: HIGH ⊕⊕⊕⊕ Baumann et al. 2021[317], Loomes et al. 2022[324], Thompson et al. 2022[205], Miethke et al. 2024[204], Thompson et al. 2023[325]

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

Hintergrund

Eine randomisiert-kontrollierte Phase 3 Studie (PEDFIC1[205]) untersuchte den IBAT Inhibitor Odevixibat im Vergleich zu Placebo (n=20) bei Patienten mit PFIC Typ 1 und PFIC Typ 2 (n=42), die die Standardtherapie mit UDCA oder Rifampicin weiterführten, sofern sie zu Studienbeginn damit behandelt worden waren. Einschlusskriterien waren ein signifikanter cholestatischer Pruritus sowie erhöhte Serum-GS. Endpunkte waren der Rückgang des cholestatischen Pruritus und Abfall der Serum-GS (>70% vom Ausgangswert oder <70 µmol/l) nach 24 Wochen. Die Patienten in der Verum-Gruppe erhielten 40 oder 120 µg/kg/d Odevixibat. Patienten, die Odevixibat erhielten, zeigten signifikant häufiger einen Abfall des Pruritus sowie der Serum-GS als die mit Placebo behandelten Patienten. Die häufigste behandlungsassoziierte unerwünschte Wirkung waren abdominelle Beschwerden [205]. Im Rahmen der anschließenden open-label Studie (PEDFIC2 [205]) wurde die Therapie mit Odevixibat bei PFIC bis zu einer Dauer von insgesamt 72 Wochen untersucht. Die Wirkung von Odevixibat auf Pruritus und Reduktion der GS hielt dabei über die gesamte Studiendauer an. Das Präparat wurde insgesamt gut vertragen, behandlungsassoziierte unerwünschte Wirkungen waren gering [325].

Der zweite IBATi Maralixibat wurde in einer open-label Phase 2 Studie zur Behandlung von Pruritus bei 19 Patienten mit PFIC Typ 1 und 2 eingesetzt, von denen nur 6 Patienten hinsichtlich Pruritus und GS ansprachen [324]. Anschließend wurde eine Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie mit Maralixibat in höherer Dosierung bei PFIC (NCT03905330) mit 93 Patienten durchgeführt [204]. Es wurden Patienten mit

PFIC Typ 1 (n=17), PFIC Typ 2 (n=36) und anderen PFIC-Subtypen (n=21) eingeschlossen. Die Patienten erhielten Maralixibat in einer Dosis von bis zu 570 ug/kg zweimal täglich über 26 Wochen. Endpunkte waren die Reduktion des Pruritus gemessen mit dem ItchRO Score und die Änderung der Konzentration der Serum-GS. Mit Maralixibat behandelte Patienten hatten eine signifikant deutlichere Reduktion des Juckreizes und eine signifikant niedrigere Konzentration der Serum-GS im Vergleich zu Patienten in der Placebogruppe. Die häufigste behandlungsassoziierte unerwünschte Wirkung war Diarrhoe, die gering bis mäßig ausgeprägt war und in den meisten Fällen nur vorrübergehend anhielt.
Alle bisherigen Studien zur Anwendung von IBATi bei PFIC-Erkrankungen untersuchten diese Präparate zusätzlich zu den bereits eingesetzten Medikamenten der Standardtherapie mit UDCA und/oder Rifampicin und/oder Colestyramin. Analog dazu können nach gesicherter Diagnose einer PFIC-Erkrankung ein oder mehrere Präparate der Standardtherapie angewendet werden. Sollten diese Präparate nicht wirksam sein, kann eine Therapieerweiterung auf IBATi erfolgen.
Gallensäuren können eine wichtige Rolle beim Fortschreiten der Leberschädigung bei PFIC spielen, was darauf hindeutet, dass das Monitoring der Serum-GS die Behandlung cholestatischer Lebererkrankungen leiten könnte. IBATi sollten frühzeitig in die routinemäßigen Behandlungsalgorithmen für Juckreiz aufgenommen werden. Vorläufige Daten zeigen, dass IBATi den natürlichen Verlauf der PFIC- positiv beeinflussen [326, 327].
Die randomisierte kontrollierte Studie von Miethke et al.[204] berichtete, dass die häufigste Nebenwirkung der gesamten Kohorte Durchfall war (57 % Maralixibat vs. 20 % Placebo; alle leicht oder mittelschwer und meist vorübergehend). Der Anteil der Teilnehmer mit schweren TEAE war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (fünf (11 %) Teilnehmer in der Maralixibat-Gruppe gegenüber drei (7 %) in der Placebo-Gruppe). Es traten keine behandlungsbedingten Todesfälle auf. In der BSEP-Kohorte traten schwerwiegende TEAE bei 3 von 14 Patienten (21 %) auf, die mit Maralixibat behandelt wurden gegenüber 1/17 (6 %) unter Placebo).
Die nicht randomisierte offene Studie von Thompson et al. [325] berichtete, dass 50 von 69 (72 %) Patienten mindestens eine TEAE erlitten. Davon hatten 45 leichte oder mittelschwere TEAEs. Drei (4 %) Patienten brachen die Behandlung aufgrund einer TEAE ab (keine davon wurde als mit Odevixibat in Zusammenhang stehend angesehen). Bei 20 von 69 (29 %) Patienten wurden therapiebedingte TEAEs berichtet. Vier von 69 (6 %) Patienten erlitten schwerwiegende TEAEs. Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden als nicht mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehend bewertet. Es traten keine Todesfälle auf. Es wurden keine Analysen zum PFIC-Subtyp vorgelegt.
In beiden Studien sowohl mit Odevixibat wie auch mit Maralixibat traten unerwünschte Ereignisse in vergleichbarer Häufigkeit auf.

Empfehlung 7.10 **geprüft 2026**

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

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

Überleben mit der eigenen Leber: VERY LOW ⨁⊖⊖⊖ Bolia et al. 2022[328], Li et al. 2021[329], van Wessel et al. 2021[330], Pfister et al. 2023[288], Nasr El-Din et al. 2023[312]

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

Statement 7.11	**geprüft 2026**

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

[starker Konsens, mit Enthaltungen aufgrund von COI]

Überleben mit der eigenen Leber: VERY LOW ⨁⊖⊖⊖ Bolia et al. 2022[328], Li et al. 2021[329], van Wessel et al. 2021[330]

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

Empfehlung 7.12	**geprüft 2026**

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

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

Überleben mit der eigenen Leber: VERY LOW ⨁⊖⊖⊖ Bolia et al. 2022[328], Li et al. 2021[329], van Wessel et al. 2021[330], Sahloul et al. 2023[331]

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

Empfehlung 7.13	**geprüft 2026**

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

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

Pruritus: VERY LOW ⨁⊖⊖⊖ Bolia et al. 2022[328], Li et al. 2021[329], van Wessel et al. 2021[330], Nasr El-Din et al. 2023[312]

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

Hintergrund

Randomisiert-kontrollierte Studien zum Vergleich medikamentöse versus chirurgische Unterbrechung des EHK in Bezug auf eine Verbesserung des transplantationsfreien Überlebens liegen nicht vor. Eine Gleichwertigkeit in Bezug auf Senkung der Serumgallensäuren und Besserung von Pruritus und Schlafqualität ist nur in einem Fallbericht beschrieben[332]. Eine retrospektive multinationale Registerstudie zeigte ein signifikant besseres Überleben mit der eigenen Leber bei Patienten mit PFIC Typ 2, die auf eine chirurgische Unterbrechung des EHK ansprachen und Träger von Varianten waren, die nicht zu den putativen Null- bzw. proteintrunkierenden Varianten gehören (non-PPTM). Das positive Ansprechen auf den operativen Eingriff wurde definiert als Reduktion der Serum-GS <102 umol/l [333].

Im Gegensatz zur PFIC Typ 2 kann bei Patienten mit PFIC Typ 1 die chirurgische Unterbrechung des EHK zur Verbesserung des Überlebens mit der eigenen Leber nicht generell empfohlen werden [330]. Allerdings bestand in einer größeren multinationalen Registerstudie bei Patienten mit PFIC Typ 1 und Ansprechen auf eine chirurgische Unterbrechung des EHK, gemessen am Outcome Serum-GS <65 umol/l, ein Trend zu einem längeren Überleben ohne die Notwendigkeit für eine Transplantation ($p<0.05$) [330]. Da bei PFIC1 das Outcome nach Lebertransplantation ungünstig sein kann[334, 335], können sowohl die chirurgische Unterbrechung des EHK als auch die medikamentöse Behandlung mit IBATi (*siehe unten*) zur Symptomkontrolle erwogen werden.

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

Ca. 50% der Patienten mit PFIC Typ 1 entwickeln nach einer Lebertransplantation Durchfälle, haben ein erhöhtes Risiko für eine steatotische Lebererkrankung und entwickeln ein Transplantatversagen [336]. Die Standardtherapie bei chronischen Durchfällen ist die chirurgische biliäre Diversion. Eine Metaanalyse fand dazu eine Effektivität von 94.9% [95% CI: 53.7%–100%] [356]. Eine jüngere Fallstudie belegt, dass möglicherweise auch IBATi die Folgen des defekten Signalweges für Gallensäuren im Darmlumen bei PFIC Typ 1 nach Lebertransplantation beheben können [357].

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

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

Hat die Kategorisierung der genetischen Varianten Konsequenzen für Therapieentscheidungen?

Die meisten Patienten mit BSEP-Defizienz haben mindestens eine non-PPTM. Diese Varianten gehören zu Kategorie 1 (BSEP1) oder Kategorie 2 (BSEP2). Eine PIBD oder PEBD ist bei Patienten mit BSEP1/2-Genotyp mit einem erhöhten Überleben der patienteneigenen Leber verbunden. Bei Varianten der Kategorie 3 (BSEP3), die das Protein verkürzen und einen BSEP-Funktionsverlust verursachen [324] oder zu einem Fehlen des BSEP-Proteins führen (PPTM), haben PIBD oder PEBD selten oder keine positiven Auswirkungen auf das langfristige Outcome [333]: Nur 20% der Patienten mit BSEP3 überleben mit der eigenen Leber nach 15 Jahren. In ähnlicher Weise wies eine aktuelle, eingehende Studie von Bull et al. darauf hin, dass Patienten mit mindestens einer BSEP1 Variante sich nach PIBD oder PEBD

seltener einer Lebertransplantation unterziehen müssen [293]. PIBD und PEBD sind in der Studie von Felzen et al. weniger oder nicht ausreichend effektiv bei Patienten mit BSEP3 sowohl in hetero- wie auch in biallelischer Form [337]. Bei BSEP3 Patienten ist auch das Risiko der Entstehung eines HCC deutlich erhöht: 35% vs. 10% bei BSEP2 und ca. 4% bei BSEP1 (siehe auch *Abschnitt 4.4* und *Empfehlung 4.3*). Der Wirkmechanismus von IBATi setzt voraus, dass der enterohepatische Kreislauf von Gallensäuren und der Gallensalztransport in den Gallenwegen erhalten bleibt. Zustände, Medikamente oder chirurgische Eingriffe, die entweder die gastrointestinale Motilität oder den enterohepatischen Kreislauf der Gallensäuren beeinträchtigen, einschließlich des Transports der Gallensalze in die Gallekanalikuli, können die Wirksamkeit von IBATi reduzieren. Aus diesem Grund sprechen Patienten mit PFIC Typ 2, die ein vollständiges Fehlen oder einen Funktionsverlust des Proteins BSEP aufweisen (d. h. Patienten mit dem BSEP3-Subtyp), wahrscheinlich nicht auf IBATi an. Empfehlungen zur IBATi Therapie bei PFIC Typ 2 gelten nur für BSEP1/2 [338]. Der BSEP3-Genotyp scheint auch auf den Verlauf nach einer Lebertransplantation Einfluss zu haben [339]. Patienten mit BSEP3 haben ein höheres Risiko eine Antikörper-induzierte BSEP-Defizienz (AIBD) im Transplantat zu entwickeln (siehe auch *Empfehlung 4.1*).

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

Empfehlung 7.14	**geprüft 2026**
Bei Nachweis oder klinischem Verdacht auf eine *ABCB4*-bedingte Erkrankung **sollte** eine Therapie mit UDCA eingeleitet werden. **[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]** **Zirrhose:** VERY LOW ⨁⊖⊖⊖ Colombo et al. 2011[340], De Vries et al. 2020[165], Jacquemin et al. 1997[341], Gonzales et al. 2023[342]	

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

Hintergrund

In einer Studie mit 28 Patienten mit verschiedenen *ABCB4*-Varianten wurden 27 mit UDCA behandelt [340]. Bei 10 Patienten normalisierten sich die Leberwerte, bei 13 kam es zu einem partiellen laborchemischen Ansprechen, wobei das Fortschreiten zu einer Leberzirrhose bei über 50% nicht aufgehalten werden konnte, und bei 4 bestand keine laborchemische Besserung. 5 Patienten (18%) wurden im mittleren Beobachtungszeitraum von 6 Jahren transplantiert. In einer weiteren Studie mit 67 Patienten und verschiedenen *ABCB4*-Varianten erhielten 62 Patienten UDCA in einer mittleren Dosierung von 13 mg/kg KG[165]. Zwei behandelte Patienten entwickelten ein CCA, wobei die unbehandelten Patienten weder Klinik noch laborchemische Abnormitäten hatten, d.h. eine milde Erkrankung vorlag, sodass eine Vergleichbarkeit (UDCA vs. keine Behandlung) bzgl. Tumorprophylaxe hier nicht gegeben ist. Das transplantatfreie Überleben wurde in einer großen saudischen Kohorte untersucht (25 Patienten mit *ABCB4*-

Varianten), aus der letztlich 28% (7 Patienten) transplantiert wurden [343]. Da alle Patienten UDCA erhielten, kann der Effekt der Therapie hier nicht beurteilt werden. Das transplantatfreie Überleben ist vielmehr von der Art der vorliegenden Variante (Missense vs. Nullvariante) abhängig. Zu diesem Schluss kam auch eine Studie, die Daten von 95 Patienten mit verschiedenen *ABCB4*-Varianten zusammengefasst hat [344]. 18 dieser Patienten hatten biallelische Null-Varianten und 77 Patienten hatten nicht-biallelische Null-Varianten. Die Patienten mit biallelischen Null-Varianten wurden früher klinisch auffällig (im Alter von 10 vs. 19 Monaten), sprachen klinisch und laborchemisch schlechter auf UDCA an (18% vs. 77%) und hatten ein schlechteres Outcome, d.h. Tod oder Transplantation (80% vs. 33%) verglichen mit den nicht-biallelischen Null-Varianten. Auch in dieser Analyse gab es keinen Vergleich von UDCA vs. Placebo oder keiner Behandlung. In einem Case-Report konnte bei einer Patientin mit gemischter Heterozygotie für zwei Missensevarianten in Exon 4 (c.140G>A und c.245C>A), und einer UDCA-Therapie von 15-20 mg/kg KG nach 5 Jahren eine Auflösung der initial histologisch bestätigten inkompletten Zirrhose gezeigt werden [345].
Patienten mit mindestens einer Missense Variante und positivem (entweder reduziertem oder normalem) immunhistochemischem Nachweis von MDR3 haben eine höhere Wahrscheinlichkeit auf das Ansprechen unter UDCA-Therapie in Bezug auf den Pruritus und ein längeres Überleben mit der eigenen Leber. Von 23 Patienten mit Pruritus kam es bei 17 Patienten unter Monotherapie mit UDCA zu einer vollständigen Beschwerdefreiheit, 4 zeigten eine Besserung des Pruritus, während bei 2 Patienten kein Ansprechen vorlag [342].

Empfehlung 7.15	**geprüft 2026**
Zur Linderung der Symptomlast bei Gallensteinen **sollte** UDCA bei Patienten mit MDR3-Defizienz / LPAC eingesetzt werden. **[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]** **Symptomreduktion, Gallensteine:** VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ Gille et al. 2020[346]	

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

Hintergrund

Gille et al [346] untersuchte die Therapie mit UDCA bei 24 Patienten mit LPAC-Syndrom im Rahmen einer Kohortenstudie. Die Therapie hatte einen positiven Einfluss auf die Symptomkontrolle (94%ige Effektivität). Eine Assoziation mit Steinbildung oder direkt mit Gallensteinen assoziierten Beschwerden konnte nicht gezeigt werden. Bezüglich Gallensteinentwicklung zeigte eine Studie mit sechs Erwachsenen, dass bei nachgewiesener MDR3 (*ABCB4*)-Variante und Cholezystektomie das Rezidivrisiko durch Einnahme von UDCA minimiert werden kann [347]. Alle sechs Patienten blieben nach initialem postoperativem Wiederauftreten von Symptomen nach Beginn einer UDCA-Therapie mit 600 mg pro Tag symptomfrei.

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

In einer größeren Metaanalyse (32 RCTs UDCA vs. Placebo, 2153 Patienten) von hauptsächlich pädiatrischen Patienten aus China mit verschiedenen Grunderkrankungen (CMV, neonatale Cholestase, Cholestase assoziiert mit parenteraler Ernährung) wurde die Einnahme von UDCA in einer Dosierung von meist 10-15 mg/kg KG als sicher angesehen und Transaminasen, Bilirubin und Gallensäuren gesenkt. Allerdings war der Beobachtungszeitraum mit im Median 14 Tagen zu kurz, um Aussagen über Langzeiteffekte treffen zu können [348]. In einer Langzeitstudie mit 20 mg/kg KG UDCA bei 25 Patienten mit *ABCB4*-Varianten wurden keine Aussagen über relevante Nebenwirkungen publiziert (mediane Therapiedauer bei *ABCB4*-Varianten 10 Jahre), wobei die Autoren ebenfalls fettlösliche Vitamine supplementierten [343]. Zur Vermeidung von Gallensteinen bei *ABCB4*-Varianten erhielten 156 Patienten UDCA in einer Dosierung von 8-10 mg/kg KG [349]. Nebenwirkungen traten nur bei einer Person auf (schwere Diarrhoe), ein Vergleich mit Placebo erfolgte nicht.

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

Bei Patienten mit MDR3-Defizienz besteht je nach Genotyp eine hohe Variabilität in der Ausprägung des Phänotyps [340, 350, 351]. Es liegt keine ausreichende Evidenz vor, um die Entwicklung eines genotypisch definierten MDR3-defizienten Spenderorgans bei einem kindlichen oder jugendlichen Empfänger vorherzusagen. Patienten mit MDR3-Defizienz, die im Kindes- oder Jugendalter eine biliäre Zirrhose entwickeln und ein elterliches MDR3-defizientes Spendergorgan erhalten, können milde, langsam progrediente Verläufe haben, die eine hohe Lebensqualität über mehr als eine Dekade ermöglichen[352, 353]. Eine generelle Kontraindikation zur Transplantation phänotypisch unbeeinträchtigter verwandter oder auch nichtverwandter Spenderorgane mit MDR3-defizientem Genotyp sollte nicht ausgesprochen werden. Dennoch besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer progressiven cholangitisch-biliären Fibrose im Transplantat, möglicherweise auch durch einen ungünstigen Einfluss adäquater Phospholipidkonzentrationen in der Galle im Rahmen der Regeneration nach Ischämie-Reperfusionsschaden im Spenderorgan[354].

8 Leitlinie – Transition

Die Transition beschreibt die strukturierte Überleitung von chronisch kranken Jugendlichen in die Erwachsenenmedizin [355]. Dazu gehört implizit die psychosoziale und medizinische Edukation ab der Pubertät mit dem Ziel einer schrittweise zunehmenden Selbstverantwortung und aktiven Partizipation in den eigenen Gesundheitsfragen. Mit dem Erreichen des Erwachsenenalters soll ein standardisierter und extern begleiteter Prozess (z.B. Berliner Transitionsprogramm: https://www.btp-ev.de/) den lückenlosen Übergang in die Erwachsenenmedizin sicherstellen [356].

Empfehlung 8.1	**geprüft 2026**
Für jugendliche Patienten mit einer genetisch-cholestatischen Lebererkrankung **soll** eine strukturierte Transition die spezialisierte Versorgung im Erwachsenenalter sicherstellen. **[Expertenkonsens, starke Empfehlung, Konsens]**	

Hintergrund

Patienten mit einer genetisch-cholestatischen Lebererkrankung fallen grundsätzlich in den Geltungsbereich der AWMF S3 Leitlinie (AWMF-Reg.-Nr. 186-001) „Transition von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin“(https://register.awmf.org/assets/guidelines/186-001l_S3_Transition_Paediatrie_Erwachsenenmedizin_2021-04-verlaengert.pdf).

Auch die Europäische Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (ESPGHAN) diskutiert in einem Positionspapier spezifische Inhalte für ein Trainingsprogramm, strukturelle Dokumente und Fragebögen, sowie die wesentlichen Hürden und Ziele der Transition bei Jugendlichen mit chronischen Lebererkrankungen. Zusammenfassend wird ein frühzeitig beginnender und Patientenorientierter Prozess unter Einbindung eines multiprofessionellen Teams gefordert [357].

Die strukturierte Transition ist für Jugendliche mit genetisch-cholestatischen Lebererkrankungen von besonderer Bedeutsamkeit. Zum einen handelt es sich mehrheitlich um sehr seltene Krankheitsbilder, die häufig eine hochspezialisierte multidisziplinäre und fachübergreifende Behandlung erfordern (z.B. Hepatologie mit angeschlossener Transplantationsmedizin, Neurologie, Nephrologie). Die Auswahl eines geeigneten spezialisierten Zentrums im Wohnumfeld kann somit herausfordernd sein und die kritische Hilfestellung durch das behandelnde pädiatrische Zentrum ist unabdingbar. Eine aktuelle, umfassende Epikrise im Rahmen der Transition ist obligat. Bei komplexen Krankheitsverläufen (z.B. fortgeschrittener Lebererkrankung mit Evaluation zur Listung zur Lebertransplantation, besondere psychosoziale Situation, etc.) ist ein gemeinsamer Termin mit Pädiatrie und Erwachsenenmedizin erstrebenswert. Des Weiteren ist für junge Erwachsene mit genetisch-cholestatischen Lebererkrankungen die Sicherstellung der individuell geeigneten Tumor-Surveillance von herausragender Bedeutung. Jugendliche mit Z. n. Lebertransplantation sollten an ein hepatologisches Zentrum mit Transplantationsprogramm oder Erfahrung mit Lebertransplantation transitioniert werden [358]. Für spezifische Aspekte zur Transition von Jugendlichen mit CNS Typ 1 siehe *Abschnitt 2.7 Spezifische Aspekte zur Transition bei CNS*.

Literaturverzeichnis

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

23. Berginer VM, Salen G, Shefer S. Long-term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. N Engl J Med 1984;311:1649–52.
24. Setchell KD, Heubi JE, Bove KE, et al. Liver disease caused by failure to racemize trihydroxycholestanoic acid: gene mutation and effect of bile acid therapy. Gastroenterology 2003;124:217–32.
25. Haugarvoll K, Johansson S, Tzoulis C, et al. MRI characterisation of adult onset alpha-methylacyl-coA racemase deficiency diagnosed by exome sequencing. Orphanet J Rare Dis 2013;8:1.
26. Tanti MJ, Maguire MJ, Warren DJ, et al. Late onset AMACR deficiency with metabolic stroke-like episodes and seizures. BMJ Case Rep 2022;15.
27. Ferdinandusse S, Jimenez-Sanchez G, Koster J, et al. A novel bile acid biosynthesis defect due to a deficiency of peroxisomal ABCD3. Hum Mol Genet 2015;24:361–70.
28. Vilarinho S, Sari S, Mazzacuva F, et al. ACOX2 deficiency: A disorder of bile acid synthesis with transaminase elevation, liver fibrosis, ataxia, and cognitive impairment. Proc Natl Acad Sci U S A 2016;113:11289–11293.
29. Alonso-Pena M, Espinosa-Escudero R, Herraez E, et al. Beneficial effect of ursodeoxycholic acid in patients with acyl-CoA oxidase 2 (ACOX2) deficiency-associated hypertransaminasemia. Hepatology 2022;76:1259–1274.
30. Pham AN, Thi KB, Thi MN, et al. Clinical and genetic features of congenital bile acid synthesis defect with a novel mutation in AKR1D1 gene sequencing: Case reports. Medicine (Baltimore) 2022;101:e29476.
31. Wang HH, Wen FQ, Dai DL, et al. Infant cholestasis patient with a novel missense mutation in the AKR1D1 gene successfully treated by early adequate supplementation with chenodeoxycholic acid: A case report and review of the literature. World J Gastroenterol 2018;24:4086–4092.
32. Zhang MH, Setchell KD, Zhao J, et al. Delta4-3-oxosteroid-5beta-reductase deficiency: Responses to oral bile acid therapy and long-term outcomes. World J Gastroenterol 2019;25:859–869.
33. Heubi JE, Setchell KD, Bove KE. Inborn errors of bile acid metabolism. Semin Liver Dis 2007;27:282–94.
34. Vij M, Shah VS. Congenital Bile Acid Synthesis Defect Type 3 With Severe Neonatal Cholestasis. Pediatr Dev Pathol 2022;25:553–557.
35. Pullinger CR, Eng C, Salen G, et al. Human cholesterol 7alpha-hydroxylase (CYP7A1) deficiency has a hypercholesterolemic phenotype. J Clin Invest 2002;110:109–17.
36. Gonzales E, Matarazzo L, Franchi-Abella S, et al. Cholic acid for primary bile acid synthesis defects: a life-saving therapy allowing a favorable outcome in adulthood. Orphanet J Rare Dis 2018;13:190.
37. Suzuki M, Takei H, Suzuki H, et al. Efficacy and safety of switching therapy from chenodeoxycholic acid to cholic acid in Japanese patients with bile acid synthesis disorders. Mol Genet Metab Rep 2024;41:101166.
38. Kimura A, Mizuochi T, Takei H, et al. Bile Acid Synthesis Disorders in Japan: Long-Term Outcome and Chenodeoxycholic Acid Treatment. Dig Dis Sci 2021;66:3885–3892.
39. Ahmad O, Nogueira J, Heubi JE, et al. Bile Acid Synthesis Disorder Masquerading as Intractable Vitamin D-Deficiency Rickets. J Endocr Soc 2019;3:397–402.
40. Vitek L, Tiribelli C. Gilbert's syndrome revisited. J Hepatol 2023;79:1049–1055.
41. Strassburg CP. Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor syndrome). Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010;24:555–71.
42. Borlak J, Thum T, Landt O, et al. Molecular diagnosis of a familial nonhemolytic hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome) in healthy subjects. Hepatology 2000;32:792–5.
43. Sieg A, Arab L, Schlierf G, et al. [Prevalence of Gilbert's syndrome in Germany]. Dtsch Med Wochenschr 1987;112:1206–8.
44. Bai J, Li L, Liu H, et al. UGT1A1-related Bilirubin Encephalopathy/Kernicterus in Adults. J Clin Transl Hepatol 2021;9:180–186.
45. Kalthoff S, Winkler A, Freiberg N, et al. Gender matters: estrogen receptor alpha (ERalpha) and histone deacetylase (HDAC) 1 and 2 control the gender-specific transcriptional regulation of human uridine diphosphate glucuronosyltransferases genes (UGT1A). J Hepatol 2013;59:797–804.
46. Poynard T, Deckmyn O, Peta V, et al. A new definition of Gilbert-Syndrome and Hypobilirubinemia in middle-aged europeans, 2023.

47. Cheng YY, Chang KC, Chen PL, et al. SLCO1B1 and SLCO1B3 genetic mutations in Taiwanese patients with Rotor syndrome. J Formos Med Assoc 2023;122:648–652.
48. Fu H, Zhao R, Jia X, et al. Neonatal Dubin-Johnson syndrome: biochemical parameters, characteristics, and genetic variants study. Pediatr Res 2022;91:1571–1578.
49. Kim KY, Kim TH, Seong MW, et al. Mutation spectrum and biochemical features in infants with neonatal Dubin-Johnson syndrome. BMC Pediatr 2020;20:369.
50. Togawa T, Mizuochi T, Sugiura T, et al. Clinical, Pathologic, and Genetic Features of Neonatal Dubin-Johnson Syndrome: A Multicenter Study in Japan. J Pediatr 2018;196:161–167 e1.
51. Al-Hussaini A, AlSaleem B, AlHomaidani H, et al. Clinical, Biochemical, and Molecular Characterization of Neonatal-Onset Dubin-Johnson Syndrome in a Large Case Series From the Arabs. Front Pediatr 2021;9:741835.
52. Junge N, Goldschmidt I, Wiegandt J, et al. Dubin-Johnson Syndrome as Differential Diagnosis for Neonatal Cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2021;72:e105–e111.
53. Strassburg CP. Gilbert-Meulengracht's syndrome and pharmacogenetics: is jaundice just the tip of the iceberg? Drug Metab Rev 2010;42:168–81.
54. Dhawan A, Lawlor MW, Mazariegos GV, et al. Disease burden of Crigler-Najjar syndrome: Systematic review and future perspectives. J Gastroenterol Hepatol 2020;35:530–543.
55. Strauss KA, Ahlfors CE, Soltys K, et al. Crigler-Najjar Syndrome Type 1: Pathophysiology, Natural History, and Therapeutic Frontier. Hepatology 2020;71:1923–1939.
56. Aronson SJ, Junge N, Trabelsi M, et al. Disease burden and management of Crigler-Najjar syndrome: Report of a world registry. Liver Int 2022;42:1593–1604.
57. Crigler JF, Jr., Najjar VA. Congenital familial nonhemolytic jaundice with kernicterus. Pediatrics 1952;10:169–80.
58. van de Steeg E, Stranecky V, Hartmannova H, et al. Complete OATP1B1 and OATP1B3 deficiency causes human Rotor syndrome by interrupting conjugated bilirubin reuptake into the liver. J Clin Invest 2012;122:519–28.
59. Gilbert A, Lereboullet P. La cholamae simple familiale. Sem Med 1901;21:241–248.
60. Arias IM. Chronic unconjugated hyperbilirubinemia without overt signs of hemolysis in adolescents and adults. J Clin Invest 1962;41:2233–45.
61. Ritter JK, Crawford JM, Owens IS. Cloning of two human liver bilirubin UDP-glucuronosyltransferase cDNAs with expression in COS-1 cells. J Biol Chem 1991;266:1043–7.
62. Ritter JK, Yeatman MT, Ferreira P, et al. Identification of a genetic alteration in the code for bilirubin UDP-glucuronosyltransferase in the UGT1 gene complex of a Crigler-Najjar type I patient. J Clin Invest 1992;90:150–5.
63. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. N Engl J Med 1995;333:1171–5.
64. Ehmer U, Kalthoff S, Fakundiny B, et al. Gilbert syndrome redefined: a complex genetic haplotype influences the regulation of glucuronidation. Hepatology 2012;55:1912–21.
65. Thomsen HF, Hardt F, Juhl E. Diagnosis of Gilbert's syndrome. Reliability of the caloric restriction and phenobarbital stimulation tests. Scand J Gastroenterol 1981;16:699–703.
66. Ibrahim R, Khoury R, Ibrahim T, et al. UGT1A1 Testing in Breast Cancer: should it become routine practice in patients treated with antibody-drug conjugates? Crit Rev Oncol Hematol 2024;196:104265.
67. Liu X, Cheng D, Kuang Q, et al. Association of UGT1A1*28 polymorphisms with irinotecan-induced toxicities in colorectal cancer: a meta-analysis in Caucasians. Pharmacogenomics J 2014;14:120–9.
68. Sticova E, Jirsa M. New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications. World J Gastroenterol 2013;19:6398–407.
69. Morais MB, Machado MV. Benign inheritable disorders of bilirubin metabolism manifested by conjugated hyperbilirubinemia-A narrative review. United European Gastroenterol J 2022;10:745–753.
70. D'Antiga L, Beuers U, Ronzitti G, et al. Gene Therapy in Patients with the Crigler-Najjar Syndrome. N Engl J Med 2023;389:620–631.
71. Zhang Y, Zuo W, Gao W. Clinical characteristics and follow-up of a newborn with Dubin-Johnson Syndrome: A clinical case report. Medicine (Baltimore) 2024;103:e36991.
72. Regev RH, Stolar O, Raz A, et al. Treatment of severe cholestasis in neonatal Dubin-Johnson syndrome with ursodeoxycholic acid. J Perinat Med 2002;30:185–7.

73. Junge N, Hentschel H, Krebs-Schmitt D, et al. Mild Crigler-Najjar Syndrome with Progressive Liver Disease-A Multicenter Retrospective Cohort Study. Children (Basel) 2023;10.
74. Strassburg CP, Manns MP. Jaundice, genes and promoters. J Hepatol 2000;33:476–9.
75. Seyed Khoei N, Wagner KH, Sedlmeier AM, et al. Bilirubin as an indicator of cardiometabolic health: a cross-sectional analysis in the UK Biobank. Cardiovasc Diabetol 2022;21:54.
76. Lin JP, O'Donnell CJ, Schwaiger JP, et al. Association between the UGT1A1*28 allele, bilirubin levels, and coronary heart disease in the Framingham Heart Study. Circulation 2006;114:1476–81.
77. Horsfall LJ, Burgess S, Hall I, et al. Genetically raised serum bilirubin levels and lung cancer: a cohort study and Mendelian randomisation using UK Biobank. Thorax 2020;75:955–964.
78. Duguay Y, McGrath M, Lepine J, et al. The functional UGT1A1 promoter polymorphism decreases endometrial cancer risk. Cancer Res 2004;64:1202–7.
79. Horsfall LJ, Nazareth I, Pereira SP, et al. Gilbert's syndrome and the risk of death: A population-based cohort study. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2013;28:1643–1647.
80. Mitchell E, Ranganathan S, McKiernan P, et al. Hepatic Parenchymal Injury in Crigler-Najjar Type I. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;66:588–594.
81. Ando Y, Saka H, Asai G, et al. UGT1A1 genotypes and glucuronidation of SN-38, the active metabolite of irinotecan. Ann Oncol 1998;9:845–7.
82. Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, et al. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. J Clin Oncol 2004;22:1382–8.
83. Iyer L, King CD, Whitington PF, et al. Genetic predisposition to the metabolism of irinotecan (CPT-11). Role of uridine diphosphate glucuronosyltransferase isoform 1A1 in the glucuronidation of its active metabolite (SN-38) in human liver microsomes. J Clin Invest 1998;101:847–54.
84. Lankisch TO, Schulz C, Zwingers T, et al. Gilbert's Syndrome and irinotecan toxicity: combination with UDP-glucuronosyltransferase 1A7 variants increases risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17:695–701.
85. Onoue M, Terada T, Kobayashi M, et al. UGT1A1*6 polymorphism is most predictive of severe neutropenia induced by irinotecan in Japanese cancer patients. Int J Clin Oncol 2009;14:136–42.
86. Emery LP, Brooks GA. Revisiting UGT1A1 Pharmacogenetic Testing Before Irinotecan-Why Not? JCO Oncol Pract 2022;18:281–282.
87. Lankisch TO, Moebius U, Wehmeier M, et al. Gilbert's disease and atazanavir: from phenotype to UDP-glucuronosyltransferase haplotype. Hepatology 2006;44:1324–32.
88. Rotger M, Taffe P, Bleiber G, et al. Gilbert syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia. J Infect Dis 2005;192:1381–6.
89. Lankisch TO, Behrens G, Ehmer U, et al. Gilbert's syndrome and hyperbilirubinemia in protease inhibitor therapy--an extended haplotype of genetic variants increases risk in indinavir treatment. J Hepatol 2009;50:1010–8.
90. Zucker SD, Qin X, Rouster SD, et al. Mechanism of indinavir-induced hyperbilirubinemia. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98:12671–6.
91. Ghosal A, Hapangama N, Yuan Y, et al. Identification of human UDP-glucuronosyltransferase enzyme(s) responsible for the glucuronidation of ezetimibe (Zetia). Drug Metab Dispos 2004;32:314–20.
92. Prueksaritanont T, Subramanian R, Fang X, et al. Glucuronidation of statins in animals and humans: a novel mechanism of statin lactonization. Drug Metab Dispos 2002;30:505–12.
93. Ebner T, Remmel RP, Burchell B. Human bilirubin UDP-glucuronosyltransferase catalyzes the glucuronidation of ethinylestradiol. Mol Pharmacol 1993;43:649–54.
94. King CD, Green MD, Rios GR, et al. The glucuronidation of exogenous and endogenous compounds by stably expressed rat and human UDP-glucuronosyltransferase 1.1. Arch Biochem Biophys 1996;332:92–100.
95. Chouinard S, Tessier M, Vernouillet G, et al. Inactivation of the pure antiestrogen fulvestrant and other synthetic estrogen molecules by UDP-glucuronosyltransferase 1A enzymes expressed in breast tissue. Mol Pharmacol 2006;69:908–20.
96. Kuehl GE, Lampe JW, Potter JD, et al. Glucuronidation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: identifying the enzymes responsible in human liver microsomes. Drug Metab Dispos 2005;33:1027–35.

97. Deterding K, Grungreiff K, Lankisch TO, et al. Gilbert's syndrome and antiviral therapy of hepatitis C. Ann Hepatol 2009;8:246–50.
98. Saracino MR, Bigler J, Schwarz Y, et al. Citrus fruit intake is associated with lower serum bilirubin concentration among women with the UGT1A1*28 polymorphism. J Nutr 2009;139:555–60.
99. Katoh M, Yoshioka Y, Nakagawa N, et al. Effects of Japanese herbal medicine, Kampo, on human UGT1A1 activity. Drug Metab Pharmacokinet 2009;24:226–34.
100. EASL Clinical Practice Guidelines on genetic cholestatic liver diseases. J Hepatol 2024;81:303–325.
101. Bufler P, Howard R, Quadrado L, et al. The burden of Alagille syndrome: uncovering the potential of emerging therapeutics - a comprehensive systematic literature review. J Comp Eff Res 2025;14:e240188.
102. Saleh M, Kamath BM, Chitayat D. Alagille syndrome: clinical perspectives. Appl Clin Genet 2016;9:75–82.
103. Ayoub MD, Bakhsh AA, Vandriel SM, et al. Management of adults with Alagille syndrome. Hepatol Int 2023;17:1098–1112.
104. McElhinney DB, Krantz ID, Bason L, et al. Analysis of cardiovascular phenotype and genotype-phenotype correlation in individuals with a JAG1 mutation and/or Alagille syndrome. Circulation 2002;106:2567–74.
105. Kohut TJ, Gilbert MA, Loomes KM. Alagille Syndrome: A Focused Review on Clinical Features, Genetics, and Treatment. Semin Liver Dis 2021;41:525–537.
106. Vandriel SM, Li LT, She H, et al. Natural history of liver disease in a large international cohort of children with Alagille syndrome: Results from the GALA study. Hepatology 2023;77:512–529.
107. Kamath BM, Loomes KM, Piccoli DA. Medical management of Alagille syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;50:580–6.
108. Menon J, Shanmugam N, Vij M, et al. Multidisciplinary Management of Alagille Syndrome. J Multidiscip Healthc 2022;15:353–364.
109. Hansen BE, Vandriel SM, Vig P, et al. Event-free survival of maralixibat-treated patients with Alagille syndrome compared to a real-world cohort from GALA. Hepatology 2023.
110. Knisely AS, Strautnieks SS, Meier Y, et al. Hepatocellular carcinoma in ten children under five years of age with bile salt export pump deficiency. Hepatology 2006;44:478–86.
111. Kamath BM, Baker A, Houwen R, et al. Systematic Review: The Epidemiology, Natural History, and Burden of Alagille Syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;67:148–156.
112. Turnpenny PD, Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. Eur J Hum Genet 2012;20:251–7.
113. Gissen P, Tee L, Johnson CA, et al. Clinical and molecular genetic features of ARC syndrome. Hum Genet 2006;120:396–409.
114. Hartung EA, Guay-Woodford LM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: a hepatorenal fibrocystic disorder with pleiotropic effects. Pediatrics 2014;134:e833–45.
115. Shaheen R, Alsahli S, Ewida N, et al. Biallelic Mutations in Tetratricopeptide Repeat Domain 26 (Intraflagellar Transport 56) Cause Severe Biliary Ciliopathy in Humans. Hepatology 2020;71:2067–2079.
116. Pajusalu S, Vals MA, Mihkla L, et al. The Estimated Prevalence of N-Linked Congenital Disorders of Glycosylation Across Various Populations Based on Allele Frequencies in General Population Databases. Front Genet 2021;12:719437.
117. Quintana E, Navarro-Sastre A, Hernandez-Perez JM, et al. Screening for congenital disorders of glycosylation (CDG): transferrin HPLC versus isoelectric focusing (IEF). Clin Biochem 2009;42:408–15.
118. Liver Disease in Children FE, Edited By FJ Suchy, RJ Sokol, WF Balistreri, JA Bezerra, CL Mack, BL Shneider, Cambridge University Press, 2021, page 204-217.
119. Drivdal M, Trydal T, Hagve TA, et al. Prognosis, with evaluation of general biochemistry, of liver disease in lymphoedema cholestasis syndrome 1 (LCS1/Aagenaes syndrome). Scand J Gastroenterol 2006;41:465–71.
120. Li D, Strong A, Shen KM, et al. De novo loss-of-function variants in X-linked MED12 are associated with Hardikar syndrome in females. Genet Med 2021;23:637–644.
121. Visapaa I, Fellman V, Vesa J, et al. GRACILE syndrome, a lethal metabolic disorder with iron overload, is caused by a point mutation in BCS1L. Am J Hum Genet 2002;71:863–76.

122. Devane J, Ott E, Olinger EG, et al. Progressive liver, kidney, and heart degeneration in children and adults affected by TULP3 mutations. Am J Hum Genet 2022;109:928–943.
123. Le C, Prasad AN, Rupar CA, et al. Infantile-Onset Multisystem Neurologic, Endocrine, and Pancreatic Disease: Case and Review. Can J Neurol Sci 2019;46:459–463.
124. Zeiad R, Ferren EC, Young DD, et al. A Novel Homozygous Missense Mutation in the YARS Gene: Expanding the Phenotype of YARS Multisystem Disease. J Endocr Soc 2021;5:bvaa196.
125. Schmuth M, Martinz V, Janecke AR, et al. Inherited ichthyoses/generalized Mendelian disorders of cornification. Eur J Hum Genet 2013;21:123–33.
126. Schneeberger PE, Nampoothiri S, Holling T, et al. Biallelic variants in VPS50 cause a neurodevelopmental disorder with neonatal cholestasis. Brain 2021;144:3036–3049.
127. Hecher L, Gorski-Alberts E, Begemann M, et al. Complex structural variation and nonsense variant in trans cause VPS50-related disorder. J Med Genet 2024;61:833–838.
128. Clement K, Dubern B, Mencarelli M, et al. Unexpected endocrine features and normal pigmentation in a young adult patient carrying a novel homozygous mutation in the POMC gene. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:4955–62.
129. Esteve C, Francescatto L, Tan PL, et al. Loss-of-Function Mutations in UNC45A Cause a Syndrome Associating Cholestasis, Diarrhea, Impaired Hearing, and Bone Fragility. Am J Hum Genet 2018;102:364–374.
130. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Orphanet J Rare Dis 2009;4:1.
131. Rhee ES, Kim YB, Lee S, et al. Novel ATP8B1 Gene Mutations in a Child with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Type 1. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 2019;22:479–486.
132. Grammatikopoulos T, Sambrotta M, Strautnieks S, et al. Mutations in DCDC2 (doublecortin domain containing protein 2) in neonatal sclerosing cholangitis. J Hepatol 2016;65:1179–1187.
133. Azabdaftari A, Sczakiel HL, Danyel M, et al. Biallelic known and novel DCDC2 variants in cholestatic liver disease: Phenotype-genotype observations in four children. Liver Int 2023;43:1089–1095.
134. Shimozawa N. Molecular and clinical aspects of peroxisomal diseases. J Inherit Metab Dis 2007;30:193–7.
135. Hassan S, Hertel P. Overview of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. Clin Liver Dis 2022;26:371–390.
136. Baker A, Kerkar N, Todorova L, et al. Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2019;43:20–36.
137. Jones-Hughes T, Campbell J, Crathorne L. Epidemiology and burden of progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review. Orphanet J Rare Dis 2021;16:255.
138. Flores CD, Yu YR, Miloh TA, et al. Surgical outcomes in Alagille syndrome and PFIC: A single institution's 20-year experience. J Pediatr Surg 2018;53:976–979.
139. Malik H, Cheema H, Hashmi MA, et al. Frequency of hepato-biliary disorders in children presenting at the children’s hospital & the institute of child health, lahore, a tertiary care referral center. Pakistan Paediatric Journal 2017;41:42–48.
140. Meena BL, Khanna R, Sharma CB, et al. Ductal paucity in childhood: spectrum, profile and outcome. . Hepatol Int. 2017.
141. Alhebbi H, Alhafaf F, Alqahtani A, et al. Genetically confirmed familial cholestatic liver disorders in Saudi Arabia, a 22 years single center experience. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020;71:258.
142. Kamath BM, Chen Z, Romero R, et al. Quality of Life and Its Determinants in a Multicenter Cohort of Children with Alagille Syndrome. J Pediatr 2015;167:390–6.e3.
143. Fischler B, Papadogiannakis N, Nemeth A. Aetiological factors in neonatal cholestasis. Acta Paediatr 2001;90:88–92.
144. Ruth N, Gray Z, McKay Bounford K, et al. P1248 IDENTIFYING INCIDENCE OF INHERITED METABOLIC DISORDERS IN PATIENTS WITH INFANTILE LIVER DISEASE. Journal of Hepatology 2014;60:S505.
145. Bull LN, Ellmers R, Foskett P, et al. Cholestasis Due to USP53 Deficiency. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2021;72:667–673.

146. Stalke A, Sgodda M, Cantz T, et al. KIF12 Variants and Disturbed Hepatocyte Polarity in Children with a Phenotypic Spectrum of Cholestatic Liver Disease. J Pediatr 2022;240:284–291.e9.
147. Luan W, Hao CZ, Li JQ, et al. Biallelic loss-of-function ZFYVE19 mutations are associated with congenital hepatic fibrosis, sclerosing cholangiopathy and high-GGT cholestasis. J Med Genet 2021;58:514–525.
148. Gao E, Cheema H, Waheed N, et al. Organic Solute Transporter Alpha Deficiency: A Disorder With Cholestasis, Liver Fibrosis, and Congenital Diarrhea. Hepatology 2020;71:1879–1882.
149. Pan Q, Luo G, Qu J, et al. A homozygous R148W mutation in Semaphorin 7A causes progressive familial intrahepatic cholestasis. EMBO Mol Med 2021;13:e14563.
150. Dong C, Condat B, Picon-Coste M, et al. Low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: Prevalence, clinical features, and comorbidities. JHEP Rep 2021;3:100201.
151. van Mil SW, van der Woerd WL, van der Brugge G, et al. Benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 is caused by mutations in ABCB11. Gastroenterology 2004;127:379–84.
152. Stindt J, Kluge S, Dröge C, et al. Bile salt export pump-reactive antibodies form a polyclonal, multi-inhibitory response in antibody-induced bile salt export pump deficiency. Hepatology 2016;63:524–37.
153. Reichert MC, Lammert F. ABCB4 Gene Aberrations in Human Liver Disease: An Evolving Spectrum. Semin Liver Dis 2018;38:299–307.
154. Benzimra J, Derhy S, Rosmorduc O, et al. Hepatobiliary anomalies associated with ABCB4/MDR3 deficiency in adults: a pictorial essay. Insights Imaging 2013;4:331–8.
155. Halawi A, Ibrahim N, Bitar R. Triggers of benign recurrent intrahepatic cholestasis and its pathophysiology: a review of literature. Acta Gastroenterol Belg 2021;84:477–486.
156. van der Woerd WL, van Mil SW, Stapelbroek JM, et al. Familial cholestasis: progressive familial intrahepatic cholestasis, benign recurrent intrahepatic cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010;24:541–53.
157. Vitale G, Mattiaccio A, Conti A, et al. Genetics in Familial Intrahepatic Cholestasis: Clinical Patterns and Development of Liver and Biliary Cancers: A Review of the Literature. Cancers (Basel) 2022;14.
158. Pfister ED, Dröge C, Liebe R, et al. Extrahepatic manifestations of progressive familial intrahepatic cholestasis syndromes: Presentation of a case series and literature review. Liver Int 2022;42:1084–1096.
159. Zhou S, Hertel PM, Finegold MJ, et al. Hepatocellular carcinoma associated with tight-junction protein 2 deficiency. Hepatology 2015;62:1914–6.
160. van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, et al. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. J Hepatol 2020;73:84–93.
161. Strautnieks SS, Byrne JA, Pawlikowska L, et al. Severe bile salt export pump deficiency: 82 different ABCB11 mutations in 109 families. Gastroenterology 2008;134:1203–14.
162. Felzen A, van Wessel DBE, Gonzales E, et al. Genotype-phenotype relationships of truncating mutations, p.E297G and p.D482G in bile salt export pump deficiency. JHEP Rep 2023;5:100626.
163. Hadžić N, Quaglia A, Portmann B, et al. Hepatocellular carcinoma in biliary atresia: King's College Hospital experience. J Pediatr 2011;159:617–22.e1.
164. Gudbjartsson DF, Helgason H, Gudjonsson SA, et al. Large-scale whole-genome sequencing of the Icelandic population. Nat Genet 2015;47:435–44.
165. de Vries E, Mazzetti M, Takkenberg B, et al. Carriers of ABCB4 gene variants show a mild clinical course, but impaired quality of life and limited risk for cholangiocarcinoma. Liver Int 2020;40:3042–3050.
166. Tougeron D, Fotsing G, Barbu V, et al. ABCB4/MDR3 gene mutations and cholangiocarcinomas. J Hepatol 2012;57:467–8.
167. Ali AH, Tabibian JH, Nasser-Ghodsi N, et al. Surveillance for hepatobiliary cancers in patients with primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2018;67:2338–2351.
168. Chen W, Cheung HYK, McMillan M, et al. The dynamics of indigenous epiphytic bacterial and fungal communities of barley grains through the commercial malting process in Western Canada. Curr Res Food Sci 2022;5:1352–1364.
169. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of cystic liver diseases. J Hepatol 2022;77:1083–1108.

170. Eaton JE, Welle CL, Bakhshi Z, et al. Early Cholangiocarcinoma Detection With Magnetic Resonance Imaging Versus Ultrasound in Primary Sclerosing Cholangitis. Hepatology 2021;73:1868–1881.
171. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. J Hepatol 2022;77:761–806.
172. Villard C, Friis-Liby I, Rorsman F, et al. Prospective surveillance for cholangiocarcinoma in unselected individuals with primary sclerosing cholangitis. J Hepatol 2023;78:604–613.
173. Fahrner R, Dennler SG, Inderbitzin D. Risk of malignancy in Caroli disease and syndrome: A systematic review. World J Gastroenterol 2020;26:4718–4728.
174. Fard-Aghaie MH, Makridis G, Reese T, et al. The rate of cholangiocarcinoma in Caroli Disease A German multicenter study. HPB (Oxford) 2022;24:267–276.
175. Dixon PH, Sambrotta M, Chambers J, et al. An expanded role for heterozygous mutations of ABCB4, ABCB11, ATP8B1, ABCC2 and TJP2 in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Sci Rep 2017;7:11823.
176. Dixon PH, van Mil SW, Chambers J, et al. Contribution of variant alleles of ABCB11 to susceptibility to intrahepatic cholestasis of pregnancy. Gut 2009;58:537–44.
177. Wasmuth HE, Glantz A, Keppeler H, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: the severe form is associated with common variants of the hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4 gene. Gut 2007;56:265–70.
178. Dixon PH, Levine AP, Cebola I, et al. GWAS meta-analysis of intrahepatic cholestasis of pregnancy implicates multiple hepatic genes and regulatory elements. Nat Commun 2022;13:4840.
179. Vitale G, Gitto S, Vukotic R, et al. Familial intrahepatic cholestasis: New and wide perspectives. Dig Liver Dis 2019;51:922–933.
180. Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, et al. Teratogenicity of high vitamin A intake. N Engl J Med 1995;333:1369–73.
181. Walker KF, Chappell LC, Hague WM, et al. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2020;7:Cd000493.
182. Chappell LC, Bell JL, Smith A, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. Lancet 2019;394:849–860.
183. Marschall HU, Wagner M, Zollner G, et al. Complementary stimulation of hepatobiliary transport and detoxification systems by rifampicin and ursodeoxycholic acid in humans. Gastroenterology 2005;129:476–85.
184. Geenes V, Chambers J, Khurana R, et al. Rifampicin in the treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2015;189:59–63.
185. Girling J, Knight CL, Chappell L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Green-top Guideline No. 43 June 2022. Bjog 2022;129:e95–e114.
186. Marschall HU, Wikström Shemer E, Ludvigsson JF, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. Hepatology 2013;58:1385–91.
187. Wikström Shemer EA, Stephansson O, Thuresson M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: A population-based cohort study. J Hepatol 2015;63:456–61.
188. Bull LN, van Eijk MJ, Pawlikowska L, et al. A gene encoding a P-type ATPase mutated in two forms of hereditary cholestasis. Nat Genet 1998;18:219–24.
189. Müllenbach R, Bennett A, Tetlow N, et al. ATP8B1 mutations in British cases with intrahepatic cholestasis of pregnancy. Gut 2005;54:829–34.
190. van Ooteghem NA, Klomp LW, van Berge-Henegouwen GP, et al. Benign recurrent intrahepatic cholestasis progressing to progressive familial intrahepatic cholestasis: low GGT cholestasis is a clinical continuum. J Hepatol 2002;36:439–43.
191. Klomp LW, Vargas JC, van Mil SW, et al. Characterization of mutations in ATP8B1 associated with hereditary cholestasis. Hepatology 2004;40:27–38.
192. Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS, et al. A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. Nat Genet 1998;20:233–8.
193. Gomez-Ospina N, Potter CJ, Xiao R, et al. Mutations in the nuclear bile acid receptor FXR cause progressive familial intrahepatic cholestasis. Nat Commun 2016;7:10713.
194. Van Mil SW, Milona A, Dixon PH, et al. Functional variants of the central bile acid sensor FXR identified in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Gastroenterology 2007;133:507–16.

195. Sambrotta M, Strautnieks S, Papouli E, et al. Mutations in TJP2 cause progressive cholestatic liver disease. Nat Genet 2014;46:326–8.
196. Gonzales E, Taylor SA, Davit-Spraul A, et al. MYO5B mutations cause cholestasis with normal serum gamma-glutamyl transferase activity in children without microvillous inclusion disease. Hepatology 2017;65:164–173.
197. Maddirevula S, Alhebbi H, Alqahtani A, et al. Identification of novel loci for pediatric cholestatic liver disease defined by KIF12, PPM1F, USP53, LSR, and WDR83OS pathogenic variants. Genet Med 2019;21:1164–1172.
198. de Vree JM, Jacquemin E, Sturm E, et al. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:282–7.
199. Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S, et al. Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. Lancet 1999;353:210–1.
200. Rosmorduc O, Poupon R. Low phospholipid associated cholelithiasis: association with mutation in the MDR3/ABCB4 gene. Orphanet J Rare Dis 2007;2:29.
201. Girard M, Bizet AA, Lachaux A, et al. DCDC2 Mutations Cause Neonatal Sclerosing Cholangitis. Hum Mutat 2016;37:1025–9.
202. Gonzales E, Hardikar W, Stormon M, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. Lancet 2021;398:1581–1592.
203. Ovchinsky N, Aumar M, Baker A, et al. Efficacy and safety of odevixibat in patients with Alagille syndrome (ASSERT): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2024;9:632–645.
204. Miethke AG, Moukarzel A, Porta G, et al. Maralixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis (MARCH-PFIC): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2024;9:620–631.
205. Thompson RJ, Arnell H, Artan R, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022;7:830–842.
206. Karatza E, Swift B, Carreño F, et al. Serum bile acid change correlates with improvement in pruritus in patients with primary biliary cholangitis receiving linerixibat. Liver Int 2024;44:2293–2302.
207. Nyholm I, Hukkinen M, Lohi J, et al. Accumulation of altered serum bile acids predicts liver injury after portoenterostomy in biliary atresia. J Hepatol 2025;83:440–452.
208. Harpavat S, Hawthorne K, Setchell KDR, et al. Serum bile acids as a prognostic biomarker in biliary atresia following Kasai portoenterostomy. Hepatology 2023;77:862–873.
209. Takeda M, Takei H, Suzuki M, et al. Bile acid profiles in adult patients with biliary atresia who achieve native liver survival after portoenterostomy. Sci Rep 2024;14:2492.
210. Karpen SJ, Kamath BM, Alexander JJ, et al. Use of a Comprehensive 66-Gene Cholestasis Sequencing Panel in 2171 Cholestatic Infants, Children, and Young Adults. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2021;72:654–660.
211. Monies D, Abouelhoda M, AlSayed M, et al. The landscape of genetic diseases in Saudi Arabia based on the first 1000 diagnostic panels and exomes. Hum Genet 2017;136:921–939.
212. Shagrani M, Burkholder J, Broering D, et al. Genetic profiling of children with advanced cholestatic liver disease. Clin Genet 2017;92:52–61.
213. Yang Y, Zhang J, Li LT, et al. Whole-Genome Sequencing Reveals Large ATP8B1 Deletion/Duplications as Second Mutations Missed by Exome-Based Sequencing. J Mol Diagn 2021;23:1491–1499.
214. Zheng M, Hakim A, Konkwo C, et al. Advancing diagnosis and management of liver disease in adults through exome sequencing. EBioMedicine 2023;95:104747.
215. Dröge C, Bonus M, Baumann U, et al. Sequencing of FIC1, BSEP and MDR3 in a large cohort of patients with cholestasis revealed a high number of different genetic variants. J Hepatol 2017;67:1253–1264.
216. Shiau H, Guffey D, Loomes KM, et al. Biopsy Validated Study of Biomarkers for Liver Fibrosis and Transplant Prediction in Inherited Cholestasis. Hepatol Commun 2020;4:1516–1526.
217. Shneider BL, Goodrich NP, Ye W, et al. Nonfasted Liver Stiffness Correlates with Liver Disease Parameters and Portal Hypertension in Pediatric Cholestatic Liver Disease. Hepatol Commun 2020;4:1694–1707.
218. Smyk W, Weber SN, Hall R, et al. Genetic variant c.711A>T in the hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4 is associated with significant liver fibrosis. J Physiol Pharmacol 2020;71.

219. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. J Hepatol 2021;75:659–689.
220. Liu Y, Peng C, Wang K, et al. The utility of shear wave elastography and serum biomarkers for diagnosing biliary atresia and predicting clinical outcomes. Eur J Pediatr 2022;181:73–82.
221. Wu JF, Lee CS, Lin WH, et al. Transient elastography is useful in diagnosing biliary atresia and predicting prognosis after hepatoportoenterostomy. Hepatology 2018;68:616–624.
222. Gunda ST, Chambara N, Chen XF, et al. Diagnostic Efficacy of Advanced Ultrasonography Imaging Techniques in Infants with Biliary Atresia (BA): A Systematic Review and Meta-Analysis. Children (Basel) 2022;9.
223. Marcos Carrasco N, López Jerez A, Garrido E, et al. Estimation of liver fibrosis using elastography in cholestatic diseases: systematic review and meta-analysis. Rev Esp Enferm Dig 2023.
224. Goertz RS, GaBmann L, Strobel D, et al. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastography in Autoimmune and Cholestatic Liver Diseases. Ann Hepatol 2019;18:23–29.
225. Kovač JD, Daković M, Stanisavljević D, et al. Diffusion-weighted MRI versus transient elastography in quantification of liver fibrosis in patients with chronic cholestatic liver diseases. Eur J Radiol 2012;81:2500–6.
226. Rigamonti C, Cittone MG, Manfredi GF, et al. Spleen stiffness measurement predicts decompensation and rules out high-risk oesophageal varices in primary biliary cholangitis. JHEP Reports 2024;6.
227. Jachs M, Odriozola A, Turon F, et al. Spleen stiffness measurement by vibration-controlled transient elastography at 100 Hz for non-invasive predicted diagnosis of clinically significant portal hypertension in patients with compensated advanced chronic liver disease: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2024;9:1111–1120.
228. von Bandemer S, Salewski K, Schwanitz R. Integrative Versorgungskonzepte bei seltenen Erkrankungen: Der Ansatz von Shared Care. F O R S C H U N G A KT U E LL 2010;03/2010.
229. Frank M, Eidt-Koch D, Aumann I, et al. Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2014;57:1216–1223.
230. Bernts LHP, Jones DEJ, Kaatee MM, et al. Position statement on access to care in rare liver diseases: advancements of the European reference network (ERN) RARE-LIVER. Orphanet J Rare Dis 2019;14:169.
231. van Wessel DBE, Gonzales E, Hansen BE, et al. Defining the natural history of rare genetic liver diseases: Lessons learned from the NAPPED initiative. Eur J Med Genet 2021;64:104245.
232. McKiernan P, Bernabeu JQ, Girard M, et al. Opinion paper on the diagnosis and treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis. JHEP Rep 2024;6:100949.
233. Davenport M, Puricelli V, Farrant P, et al. The outcome of the older (> or =100 days) infant with biliary atresia. J. Pediatr. Surg 2004;39:575–581.
234. Vonlanthen R, Lodge P, Barkun JS, et al. Toward a Consensus on Centralization in Surgery. Ann Surg 2018;268:712–724.
235. Hukkinen M, Kerola A, Lohi J, et al. Treatment Policy and Liver Histopathology Predict Biliary Atresia Outcomes: Results after National Centralization and Protocol Biopsies. J Am Coll Surg 2018;226:46–57 e1.
236. Madadi-Sanjani O, Fortmann D, Rolle U, et al. Centralization of Biliary Atresia: Has Germany Learned Its Lessons? Eur J Pediatr Surg 2022;32:233–239.
237. Mouzaki M, Bronsky J, Gupte G, et al. Nutrition Support of Children With Chronic Liver Diseases: A Joint Position Paper of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2019;69:498–511.
238. Mascarenhas MR, Zemel B, Stallings VA. Nutritional assessment in pediatrics. Nutrition 1998;14:105–15.
239. Stephens K, Escobar A, Jennison EN, et al. Evaluating Mid-Upper Arm Circumference Z-Score as a Determinant of Nutrition Status. Nutr Clin Pract 2018;33:124–132.
240. Groethues D, Engelhardt H, Genzel-Borovicenzy O, et al. S2k-Leitlinie: Cholestase im Neugeborenenalter, , 2021.
241. Zamberlan P, Leone C, Tannuri U, et al. Nutritional risk and anthropometric evaluation in pediatric liver transplantation. Clinics (Sao Paulo) 2012;67:1387–92.

242. Sharma P, Rauf A, Matin A, et al. Handgrip Strength as an Important Bed Side Tool to Assess Malnutrition in Patient with Liver Disease. J Clin Exp Hepatol 2017;7:16–22.
243. Hager-Ross C, Rosblad B. Norms for grip strength in children aged 4-16 years. Acta Paediatr 2002;91:617–25.
244. Lai JC, Feng S, Terrault NA, et al. Frailty predicts waitlist mortality in liver transplant candidates. Am J Transplant 2014;14:1870–9.
245. Sinclair M, Poltavskiy E, Dodge JL, et al. Frailty is independently associated with increased hospitalisation days in patients on the liver transplant waitlist. World J Gastroenterol 2017;23:899–905.
246. Tapper EB, Finkelstein D, Mittleman MA, et al. Standard assessments of frailty are validated predictors of mortality in hospitalized patients with cirrhosis. Hepatology 2015;62:584–90.
247. Lai JC, Covinsky KE, Dodge JL, et al. Development of a novel frailty index to predict mortality in patients with end-stage liver disease. Hepatology 2017;66:564–574.
248. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. J Hepatol 2019;70:172–193.
249. Carey EJ, Lai JC, Wang CW, et al. A multicenter study to define sarcopenia in patients with end-stage liver disease. Liver Transpl 2017;23:625–633.
250. Lurz E, Patel H, Frimpong RG, et al. Sarcopenia in Children With End-Stage Liver Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;66:222–226.
251. Mangus RS, Bush WJ, Miller C, et al. Severe Sarcopenia and Increased Fat Stores in Pediatric Patients With Liver, Kidney, or Intestine Failure. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;65:579–583.
252. Pawlowska J. The importance of nutrition for pediatric liver transplant patients. Clin Exp Hepatol 2016;2:105–108.
253. Moukarzel AA, Najm I, Vargas J, et al. Effect of nutritional status on outcome of orthotopic liver transplantation in pediatric patients. Transplant. Proc 1990;22:1560–1563.
254. Baker A, Stevenson R, Dhawan A, et al. Guidelines for nutritional care for infants with cholestatic liver disease before liver transplantation. Pediatr Transplant 2007;11:825–34.
255. Venkat VL, Shneider BL, Magee JC, et al. Total serum bilirubin predicts fat-soluble vitamin deficiency better than serum bile acids in infants with biliary atresia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;59:702–7.
256. Degrassi I, Leonardi I, Di Profio E, et al. Fat-Soluble Vitamins Deficiency in Pediatric Cholestasis: A Scoping Review. Nutrients 2023;15.
257. Sagel SD, Sontag MK, Anthony MM, et al. Effect of an antioxidant-rich multivitamin supplement in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2011;10:31–6.
258. Sokol RJ, Stall C. Anthropometric evaluation of children with chronic liver disease. Am J Clin Nutr 1990;52:203–8.
259. Loomes KM, Spino C, Goodrich NP, et al. Bone Density in Children With Chronic Liver Disease Correlates With Growth and Cholestasis. Hepatology 2019;69:245–257.
260. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol 2017;67:145–172.
261. Hogler W, Baumann U, Kelly D. Endocrine and bone metabolic complications in chronic liver disease and after liver transplantation in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;54:313–21.
262. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, et al. Special report on the 2007 adult and pediatric Position Development Conferences of the International Society for Clinical Densitometry. Osteoporos. Int 2008;19:1369–1378.
263. Guanabens N, Monegal A, Cerda D, et al. Randomized trial comparing monthly ibandronate and weekly alendronate for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. Hepatology 2013;58:2070–8.
264. Cryer B, Bauer DC. Oral bisphosphonates and upper gastrointestinal tract problems: what is the evidence? Mayo Clin Proc 2002;77:1031–43.
265. e.V. DO. S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr: AWMF, 2023.
266. Kamath BM, Abetz-Webb L, Kennedy C, et al. Development of a Novel Tool to Assess the Impact of Itching in Pediatric Cholestasis. Patient 2018;11:69–82.

267. Beuers U, Wolters F, Oude Elferink RPJ. Mechanisms of pruritus in cholestasis: understanding and treating the itch. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2023;20:26–36.
268. Düll MM, Kremer AE. Newer Approaches to the Management of Pruritus in Cholestatic Liver Disease. Current Hepatology Reports 2020;19:86–95.
269. Kremer AE, Martens JJ, Kulik W, et al. Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. Gastroenterology 2010;139:1008–18, 1018 e1.
270. Ghent CN, Bloomer JR, Klatskin G. Elevations in skin tissue levels of bile acids in human cholestasis: relation to serum levels and topruritus. Gastroenterology 1977;73:1125–30.
271. Vaz FM, Paulusma CC, Huidekoper H, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide (SLC10A1) deficiency: conjugated hypercholanemia without a clear clinical phenotype. Hepatology 2015;61:260–7.
272. Van Herpe F, Waterham HR, Adams CJ, et al. NTCP deficiency and persistently raised bile salts: an adult case. J Inherit Metab Dis 2017;40:313–315.
273. Dong C, Zhang BP, Wang H, et al. Clinical and histopathologic features of sodium taurocholate cotransporting polypeptide deficiency in pediatric patients. Medicine (Baltimore) 2019;98:e17305.
274. Zou TT, Zhu Y, Wan CM, et al. Clinical features of sodium-taurocholate cotransporting polypeptide deficiency in pediatric patients: case series and literature review. Transl Pediatr 2021;10:1045–1054.
275. Benesch MG, Zhao YY, Curtis JM, et al. Regulation of autotaxin expression and secretion by lysophosphatidate and sphingosine 1-phosphate. J Lipid Res 2015;56:1134–44.
276. Chen Y, Wang ZL, Yeo M, et al. Epithelia-Sensory Neuron Cross Talk Underlies Cholestatic Itch Induced by Lysophosphatidylcholine. Gastroenterology 2021;161:301–317 e16.
277. Kronsten V, Fitzpatrick E, Baker A. Management of cholestatic pruritus in paediatric patients with alagille syndrome: the King's College Hospital experience. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013;57:149–54.
278. Cynamon HA, Andres JM, Iafrate RP. Rifampin relieves pruritus in children with cholestatic liver disease. Gastroenterology 1990;98:1013–6.
279. Wolfhagen FH, Sternieri E, Hop WC, et al. Oral naltrexone treatment for cholestatic pruritus: a double-blind, placebo-controlled study. Gastroenterology 1997;113:1264–9.
280. Ekinci S, Karnak I, Gurakan F, et al. Partial external biliary diversion for the treatment of intractable pruritus in children with progressive familial intrahepatic cholestasis: report of two cases. Surg Today 2008;38:726–30.
281. Gauderer MW, Boyle JT. Cholecystoappendicostomy in a child with Alagille syndrome. J Pediatr Surg 1997;32:166–7.
282. Bustorff-Silva J, Sbraggia Neto L, Olimpio H, et al. Partial internal biliary diversion through a cholecystojejunocolonic anastomosis--a novel surgical approach for patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: a preliminary report. J Pediatr Surg 2007;42:1337–40.
283. Lemoine C, Superina R. Surgical diversion of enterohepatic circulation in pediatric cholestasis. Semin Pediatr Surg 2020;29:150946.
284. Gunaydin M, Tander B, Demirel D, et al. Different techniques for biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2016;51:386–9.
285. Clifton MS, Romero R, Ricketts RR. Button cholecystostomy for management of progressive familial intrahepatic cholestasis syndromes. J Pediatr Surg 2011;46:304–7.
286. Schukfeh N, Gerner P, Paul A, et al. Laparoscopic button cholecystostomy for progressive familial intrahepatic cholestasis in two children. Eur J Pediatr Surg 2014;24:433–6.
287. Jannone G, Stephenne X, Scheers I, et al. Nasobiliary drainage prior to surgical biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis type II. Eur J Pediatr 2020;179:1547–1552.
288. Pfister ED, Jaeger VK, Karch A, et al. Native liver survival in bile salt export pump deficiency: results of a retrospective cohort study. Hepatol Commun 2023;7.
289. Stapelbroek JM, van Erpecum KJ, Klomp LW, et al. Nasobiliary drainage induces long-lasting remission in benign recurrent intrahepatic cholestasis. Hepatology 2006;43:51–53.
290. Hegade VS, Krawczyk M, Kremer AE, et al. The safety and efficacy of nasobiliary drainage in the treatment of refractory cholestatic pruritus: a multicentre European study. Aliment Pharmacol Ther 2016;43:294–302.
291. Arnell H, Bergdahl S, Papadogiannakis N, et al. Preoperative observations and short-term outcome after partial external biliary diversion in 13 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2008;43:1312–20.

292. Bjornland K, Hukkinen M, Gatzinsky V, et al. Partial Biliary Diversion May Promote Long-Term Relief of Pruritus and Native Liver Survival in Children with Cholestatic Liver Diseases. Eur J Pediatr Surg 2021;31:341–346.
293. Bull LN, Pawlikowska L, Strautnieks S, et al. Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies. Hepatol Commun 2018;2:515–528.
294. Davit-Spraul A, Fabre M, Branchereau S, et al. ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history. Hepatology 2010;51:1645–55.
295. Diao M, Li L, Zhang JS, et al. Laparoscopic cholecystocolostomy: a novel surgical approach for the treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis. Ann Surg 2013;258:1028–33.
296. Emerick KM, Elias MS, Melin-Aldana H, et al. Bile composition in Alagille Syndrome and PFIC patients having Partial External Biliary Diversion. BMC Gastroenterol 2008;8:47.
297. Emond JC, Whitington PF. Selective surgical management of progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler's disease). J Pediatr Surg 1995;30:1635–41.
298. Englert C, Grabhorn E, Richter A, et al. Liver transplantation in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. Transplantation 2007;84:1361–3.
299. Erginel B, Soysal FG, Durmaz O, et al. Long-term outcomes of six patients after partial internal biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2018;53:468–471.
300. Foroutan HR, Bahador A, Ghanim SM, et al. Effects of partial internal biliary diversion on long-term outcomes in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: experience in 44 patients. Pediatr Surg Int 2020;36:603–610.
301. Halaweish I, Chwals WJ. Long-term outcome after partial external biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2010;45:934–7.
302. Jankowska I, Czubkowski P, Wierzbicka A, et al. Influence of Partial External Biliary Diversion on the Lipid Profile in Children with PFIC. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016.
303. Lemoine C, Bhardwaj T, Bass LM, et al. Outcomes following partial external biliary diversion in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2017;52:268–272.
304. Melter M, Rodeck B, Kardorff R, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients. Am J Gastroenterol 2000;95:3522–8.
305. Ng VL, Ryckman FC, Porta G, et al. Long-term outcome after partial external biliary diversion for intractable pruritus in patients with intrahepatic cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30:152–6.
306. Ramachandran P, Shanmugam NP, Sinani SA, et al. Outcome of partial internal biliary diversion for intractable pruritus in children with cholestatic liver disease. Pediatr Surg Int 2014;30:1045–9.
307. Schukfeh N, Metzelder ML, Petersen C, et al. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2012;47:501–5.
308. Wang KS, Tiao G, Bass LM, et al. Analysis of surgical interruption of the enterohepatic circulation as a treatment for pediatric cholestasis. Hepatology 2017;65:1645–1654.
309. Wassman S, Pfister ED, Kuebler JF, et al. Quality of Life in Patients With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis: No Difference Between Post-liver Transplantation and Post-partial External Biliary Diversion. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;67:643–648.
310. Whitington PF, Freese DK, Alonso EM, et al. Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994;18:134–41.
311. Yang H, Porte RJ, Verkade HJ, et al. Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr 2009;49:216–221.
312. Nasr El-Din HM, Yassin NA, El Koofy NM, et al. Evaluation of Clinical Outcomes in Children with Intrahepatic Cholestasis Postpartial External Biliary Diversion: A Single-Center Experience. J Indian Assoc Pediatr Surg 2023;28:293–299.
313. Chazouilleres O, Potier P, Bouzbib C, et al. Non-invasive diagnosis and follow-up of primary sclerosing cholangitis. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2022;46:101775.

314. Galina P, Alexopoulou E, Mentessidou A, et al. Diagnostic accuracy of two-dimensional shear wave elastography in detecting hepatic fibrosis in children with autoimmune hepatitis, biliary atresia and other chronic liver diseases. Pediatr Radiol 2021;51:1358–1368.
315. Leung DH, Devaraj S, Goodrich NP, et al. Serum biomarkers correlated with liver stiffness assessed in a multicenter study of pediatric cholestatic liver disease. Hepatology 2023;77:530–545.
316. Muntaha HST, Munir M, Sajid SH, et al. Ileal Bile Acid Transporter Blockers for Cholestatic Liver Disease in Pediatric Patients with Alagille Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med 2022;11.
317. Baumann U, Sturm E, Lacaille F, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021;45:101751.
318. Kamath BM, Goldstein A, Howard R, et al. Maralixibat Treatment Response in Alagille Syndrome is Associated with Improved Health-Related Quality of Life. J Pediatr 2023;252:68–75 e5.
319. Hansen BE, Vandriel SM, Vig P, et al. Event-free survival of maralixibat-treated patients with Alagille syndrome compared to a real-world cohort from GALA. Hepatology 2024;79:1279–1292.
320. Arnon R, Annunziato R, Miloh T, et al. Orthotopic liver transplantation for children with Alagille syndrome. Pediatr Transplant 2010;14:622–8.
321. Gurkan A, Emre S, Fishbein TM, et al. Unsuspected bile duct paucity in donors for living-related liver transplantation: two case reports. Transplantation 1999;67:416–418.
322. Kasahara M, Hong JC, Dhawan A. Evaluation of living donors for hereditary liver disease (siblings, heterozygotes). J Hepatol 2023;78:1147–1156.
323. Kasahara M, Kiuchi T, Inomata Y, et al. Living-related liver transplantation for Alagille syndrome. Transplantation 2003;75:2147–50.
324. Loomes KM, Squires RH, Kelly D, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. Hepatol Commun 2022;6:2379–2390.
325. Thompson RJ, Artan R, Baumann U, et al. Interim results from an ongoing, open-label, single-arm trial of odevixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis. JHEP Rep 2023;5:100782.
326. Hansen B, Valcheva V, Yu Q, et al. P1 Analysis of long-term treatment effects of odevixibat on clinical outcomes in children with progressive familial intrahepatic cholestasis in odevixibat clinical studies vs external controls from the NAPPED database. Gut 2023;72:A13–A13.
327. Pinon M, Kamath BM. What's new in pediatric genetic cholestatic liver disease: advances in etiology, diagnostics and therapeutic approaches. Curr Opin Pediatr 2024;36:524–536.
328. Bolia R, Goel AD, Sharma V, et al. Biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2022;16:163–172.
329. Li Q, Chong C, Sun R, et al. Long-term outcome following cholecystocolostomy in 41 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. Pediatr Surg Int 2021;37:723–730.
330. van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, et al. Impact of Genotype, Serum Bile Acids, and Surgical Biliary Diversion on Native Liver Survival in FIC1 Deficiency. Hepatology 2021;74:892–906.
331. Sahloul A, Lainka E, Kathemann S, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis-outcome and time to transplant after biliary diversion according to genetic subtypes. Front Surg 2023;10:1074229.
332. Slavetinsky C, Sturm E. Odevixibat and partial external biliary diversion showed equal improvement of cholestasis in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis. BMJ Case Rep 2020;13.
333. van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, et al. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. J Hepatol 2020;73:84–93.
334. Nicastro E, Stephenne X, Smets F, et al. Recovery of graft steatosis and protein-losing enteropathy after biliary diversion in a PFIC 1 liver transplanted child. Pediatr Transplant 2012;16:E177–82.
335. Kavallar AM, Messner F, Scheidl S, et al. Internal Ileal Diversion as Treatment for Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Type 1-Associated Graft Inflammation and Steatosis after Liver Transplantation. Children (Basel) 2022;9.

336. Miyagawa-Hayashino A, Egawa H, Yorifuji T, et al. Allograft steatohepatitis in progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 after living donor liver transplantation. Liver Transpl 2009;15:610–8.
337. Felzen A, van Wessel DBE, Gonzales E, et al. Genotype-phenotype relationships of truncating mutations, p.E297G and p.D482G in bile salt export pump deficiency. JHEP Rep 2023;5:100626.
338. Bylvay F. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS Bylvay 200 Mikrogramm/- 400 Mikrogramm/
- 600 Mikrogramm/- 1 200 Mikrogramm Hartkapseln, 2022.
339. Kavallar AM, Mayerhofer C, Aldrian D, et al. Management and outcomes after liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis: A systematic review and meta-analysis. Hepatol Commun 2023;7.
340. Colombo C, Vajro P, Degiorgio D, et al. Clinical features and genotype-phenotype correlations in children with progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 related to ABCB4 mutations. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;52:73–83.
341. Jacquemin E, Hermans D, Myara A, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. Hepatology 1997;25:519–23.
342. Gonzales E, Gardin A, Almes M, et al. Outcomes of 38 patients with PFIC3: Impact of genotype and of response to ursodeoxycholic acid therapy. JHEP Rep 2023;5:100844.
343. Al-Hussaini A, Lone K, Bashir MS, et al. ATP8B1, ABCB11, and ABCB4 Genes Defects: Novel Mutations Associated with Cholestasis with Different Phenotypes and Outcomes. J Pediatr 2021;236:113–123 e2.
344. Chen R, Yang FX, Tan YF, et al. Clinical and genetic characterization of pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 (PFIC3): identification of 14 novel ABCB4 variants and review of the literatures. Orphanet J Rare Dis 2022;17:445.
345. Frider B, Castillo A, Gordo-Gilart R, et al. Reversal of advanced fibrosis after long-term ursodeoxycholic acid therapy in a patient with residual expression of MDR3. Ann Hepatol 2015;14:745–51.
346. Gille N, Karila-Cohen P, Goujon G, et al. Low phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: A rare cause of acute pancreatitis that should not be neglected. World J Hepatol 2020;12:312–322.
347. Rosmorduc O, Hermelin B, Poupon R. MDR3 gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. Gastroenterology 2001;120:1459–67.
348. Huang L, Li S, Chen J, et al. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid in children with cholestasis: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2023;18:e0280691.
349. Poupon R, Rosmorduc O, Boelle PY, et al. Genotype-phenotype relationships in the low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: a study of 156 consecutive patients. Hepatology 2013;58:1105–10.
350. Stattermayer AF, Halilbasic E, Wrba F, et al. Variants in ABCB4 (MDR3) across the spectrum of cholestatic liver diseases in adults. J Hepatol 2020;73:651–663.
351. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, et al. The spectrum of liver diseases related to ABCB4 gene mutations: pathophysiology and clinical aspects. Semin Liver Dis 2010;30:134–46.
352. Zampaglione L, Rougemont AL, Rubbia-Brandt L, et al. Variable Intrafamilial Expression of ABCB4 Disease. ACG Case Rep J 2023;10:e01113.
353. Goubran M, Aderibigbe A, Jacquemin E, et al. Case report: progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 with compound heterozygous ABCB4 variants diagnosed 15 years after liver transplantation. BMC Med Genet 2020;21:238.
354. Geuken E, Visser D, Kuipers F, et al. Rapid increase of bile salt secretion is associated with bile duct injury after human liver transplantation. J Hepatol 2004;41:1017–25.
355. Pape L, Ernst G. Health care transition from pediatric to adult care: an evidence-based guideline. Eur J Pediatr 2022;181:1951–1958.
356. Müther S, Oldhafer M, Siegmund B. [Transition medicine-structural solutions]. Internist (Berl) 2018;59:1128–1132.
357. Vajro P, Fischler B, Burra P, et al. The Health Care Transition of Youth With Liver Disease Into the Adult Health System: Position Paper From ESPGHAN and EASL. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;66:976–990.

358. Sagar N, Leithead JA, Lloyd C, et al. Pediatric Liver Transplant Recipients Who Undergo Transfer to the Adult Healthcare Service Have Good Long-Term Outcomes. Am J Transplant 2015;15:1864–73.

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

Juli 2026 – Version 4.0 – AWMF-Registernummer: 021 - 027

Inhaltsverzeichnis

1. PICO-Fragen 2

2. Systematische Recherche 6

3. GRADE Summary-of-Findings Tabellen 51

4. Evidenztabellen 340

5. Evidenzbericht Version 3.0 442

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

1. PICO-Fragen

Suchen	Patient	Intervention	Comparator	Outcome
1 AG 5.1	Alagille syndrome	IBAT inhibitor (incl. Comparison of Different dosing strategies) #IBAT, maralixibat, odevixibat	Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine OR PLACEBO	Itch Serum bile acids
2 AG 5.2	Alagille Syndrome	Living donor liver transplant	Deceased donor (cadaveric) liver transplant	survival of transplant
3 AG 5.3a	FIC1 deficiency / PFIC type 1 - all patients	IBAT inhibitor (incl. Comparison of Different dosing strategies) #IBAT, maralixibat, odevixibat	Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine OR PLACEBO	Itch Serum bile acids
4 AG5.3b	FIC1 deficiency / PFIC type 1 - all patients	Surgical biliary diversion	Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine	Itch Serum bile acids survival with native liver
5 AG5.3c	FIC1 deficiency / PFIC type 1 - all patients	IBAT inhibitor (incl. Comparison of Different dosing strategies) #IBAT, maralixibat, odevixibat	Surgical biliary diversion	Itch Serum bile acids survival with native liver

6 AG 5.3d	FIC1 deficiency / PFIC type 1 - adult patients with periodic course #BRIC, FIC1, periodic	Nasobiliary drainage / tube	Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine	Itch Serum bile acids
7 AG 5.6a	BSEP deficiency / PFIC type 2	IBAT inhibitor (incl. Comparison of Different dosing strategies) #IBAT, maralixibat, odevixibat	Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine OR PLACEBO	Itch Serum bile acids
8 AG 5.6b	BSEP deficiency / PFIC type 2	Surgical biliary diversion	Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine	Itch Serum bile acids survival with native liver
9 AG 5.6c	BSEP deficiency / PFIC type 2	IBAT inhibitor (incl. Comparison of Different dosing strategies) #IBAT, maralixibat, odevixibat	Surgical biliary diversion	Itch Serum bile acids survival with native liver
10 AG 5.7	MDR3 deficiency / PFIC type 3	Therapy with ursodeoxycholic acid #UCDA	no therapy	development of liver cirrhosis / biliary tract carcinoma / survival with native liver
11 AG 5.8	MDR3 deficiency / PFIC type 3 / Low	Therapy with ursodeoxycholic acid	no therapy	Gall stones # bile stones

	phospholipid associated cholestasis # LPAC			
12 AG 5.9	Bile acid synthesis defects # congenital bile acid synthesis defect	Therapy with primary bile acids #cholic acid, chenodeoxycholic acid	ursodeoxycholic acid or no therapy (control)	Hyperbilirubinemia # Jaundice
13 AG3.1 (nicht aktualisiert)	Patient with PFIC	Genotype-Phenotype correlation #ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4, MYO5B		Phenotype: cholestasis morbidity Mortality malignoma
14 AG3/4	Patients with GCS / PFIC Screening for hepatobiliary malignancies #HCC, CCA	Structured Surveillance (AFP / ultrasound elective, on regular basis)	No Structured Surveillance	Malignancy: Diagnosis (timepoint of) and outcome
15 AG3/5 - ICP	Patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy #ICP	Therapy with ursodeoxycholic acid #UDCA	No therapy with ursodeoxycholic acid	itch Perinatal outcome

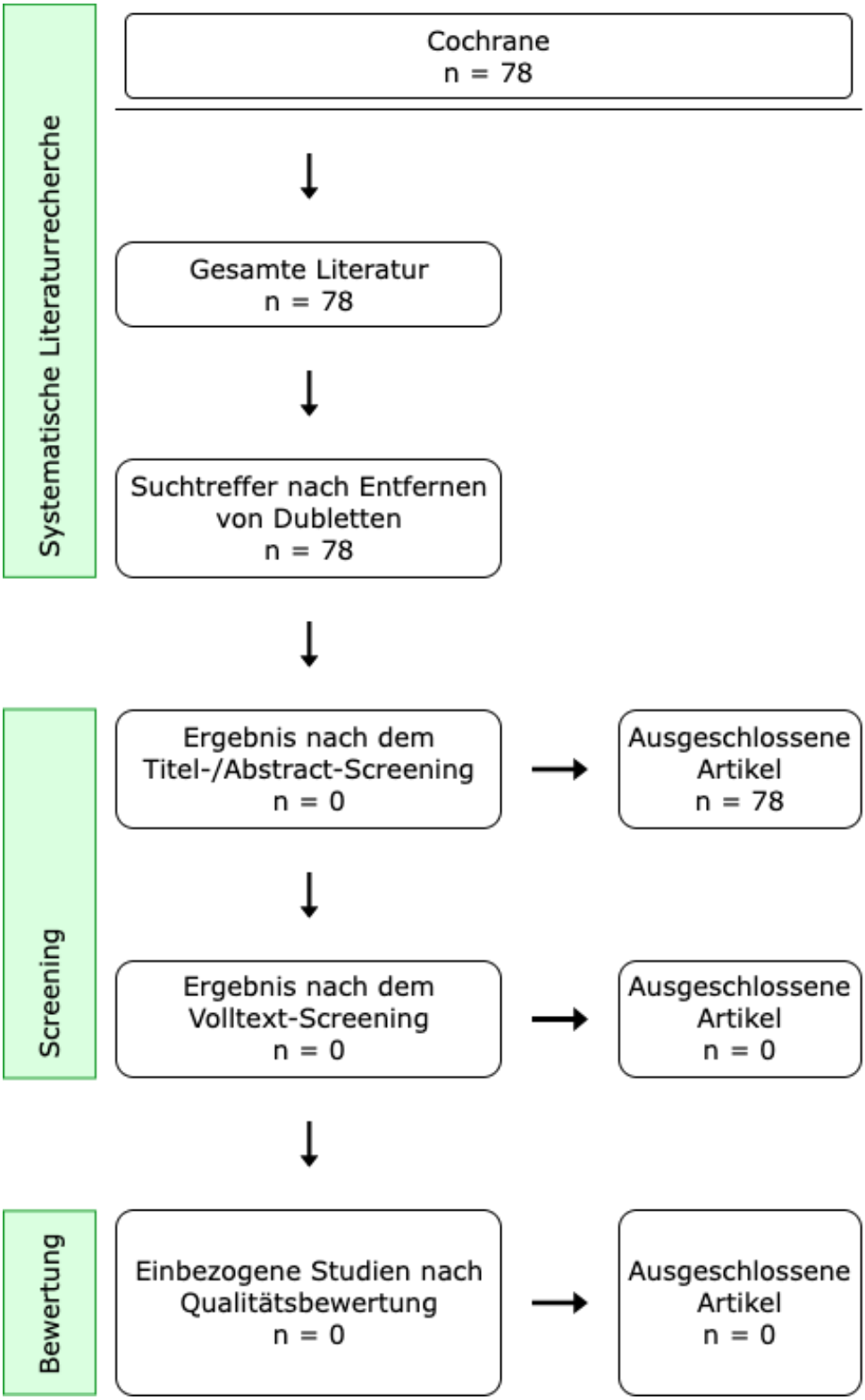
16 AG4	Patient with GCS # Alagille, PFIC, Bile acid synthesis defects	Diagnostic evaluation with Elastography #Shearwave Elastography, Fibroscan, transient elastography	Transaminases Other non-invasive fibrosis measurements	Diagnostic accuracy in the detection of fibrosis or cirrhosis
17 AG5	Patients with indication for surgical biliary diversion	Nasobiliary tube prior to surgery	No nasobiliary tube prior to surgery	Is the effect of a nasobiliary tube predictive for the effect of surgical biliary diversion?
18 AG5	Patients with PFIC / AGS	External biliary diversion	Internal biliary diversion	itch Serum bile acids survival with native liver
19 AG5	Patient with GCS and biliary diversion or biliary drainage (stoma) surgery	Stoma removal & IBAT Therapy	No stoma removal	itch Serum bile acids survival with native liver

2. Systematische Recherche

Systematische Recherche Cochrane

ID	Search	Hits
#1	(Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1 OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1 OR FIC1 OR Cholestasis, fatal intrahepatic OR Byler's disease OR PFIC1 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 1 OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 OR FIC1 deficiency OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 OR Progressive familial intrahepatic cholestasis OR Byler disease OR Summerskill syndrome OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 1 OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 1 OR PFIC 1 OR PFIC1):ti,ab,kw	107
#2	("Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2" OR "Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2" OR PFIC2 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 2 OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 2 OR Benign recurrent intrahepatic cholestasis 2 OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 2 OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 2 OR PFIC2 OR PFIC 2 OR progressive familial intrahepatic cholestasis):ti,ab,kw	97
#3	("Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3" OR "Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3" OR MDR3 Deficiency OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3 OR Abcb4 Related Intrahepatic Cholestasis OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic Elevated Serum Gamma-Glutamyltransferase OR PFIC3 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 OR Progressive familial intrahepatic cholestasis elevated serum gamma-glutamyltransferase OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 3 OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3 OR Low gamma-GT Familial Intrahepatic Cholestasis OR PFIC3 OR PFIC 3 OR progressive familial intrahepatic cholestasis):ti,ab,kw	98
#4	MeSH descriptor: [Alagille Syndrome] explode all trees	12
#5	(Alagille Syndrome OR ALGS OR Alagille Syndrome OR Syndrome, Alagille OR Alagille's Syndrome OR Alagilles Syndrome OR Syndrome, Alagille's OR Alagille-Watson Syndrome OR Syndrome, Alagille-Watson OR Arteriohepatic Dysplasia OR Cardiovertebral Syndrome OR Syndrome, Cardiovertebral OR Arteriohepatic Dysplasia OR Dysplasia, Arteriohepatic OR Dysplasia, Arteriohepatic OR Hepatic Ductular Hypoplasia, Syndromatic OR "Hepatofacioneurocardiovertebral Syndrome" OR Syndrome, Hepatofacioneurocardiovertebral OR Watson Alagille Syndrome OR Syndrome, Watson Alagille OR Watson Miller Syndrome OR Syndrome, Watson Miller OR Watson-Miller syndrome OR syndrome, Watson-Miller OR Alagille Watson Syndrome OR Syndrome, Alagille Watson OR Cholestasis with Peripheral Pulmonary Stenosis OR Alagille Syndrome 2 OR Paucity of Interlobular Bile Ducts OR Hepatic Ductular Hypoplasia OR Ductular Hypoplasia, Hepatic OR Hypoplasia, Hepatic Ductular OR Alagille Syndrome 1):ti,ab,kw	62
#6	("Bile acid synthesis defect, congenital, 1" OR "Bile acid synthesis defect, congenital, 1" OR Congenital Bile Acid Synthesis Defect OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 4 OR PFIC4 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 4 OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 4):ti,ab,kw	73

#7	("Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy" OR Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy OR Recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy OR Pregnancy related cholestasis OR Pregnancy-Related Cholestasis OR Cholestasis, Pregnancy-Related OR Obstetric Cholestasis OR Cholestasis, intrahepatic of pregnancy OR Cholestasis, Intrahepatic, Of Pregnancy OR Familial intrahepatic cholestasis of pregnancy OR Familial recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy):ti,ab,kw	161
#8	(disorder of bilirubin metabolism OR bilirubin metabolic disorder* OR genetic cholestatic syndrome* OR Hereditary cholestasis):ti,ab,kw	155
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	463
	03/2023 - today (only Trials)	**78**

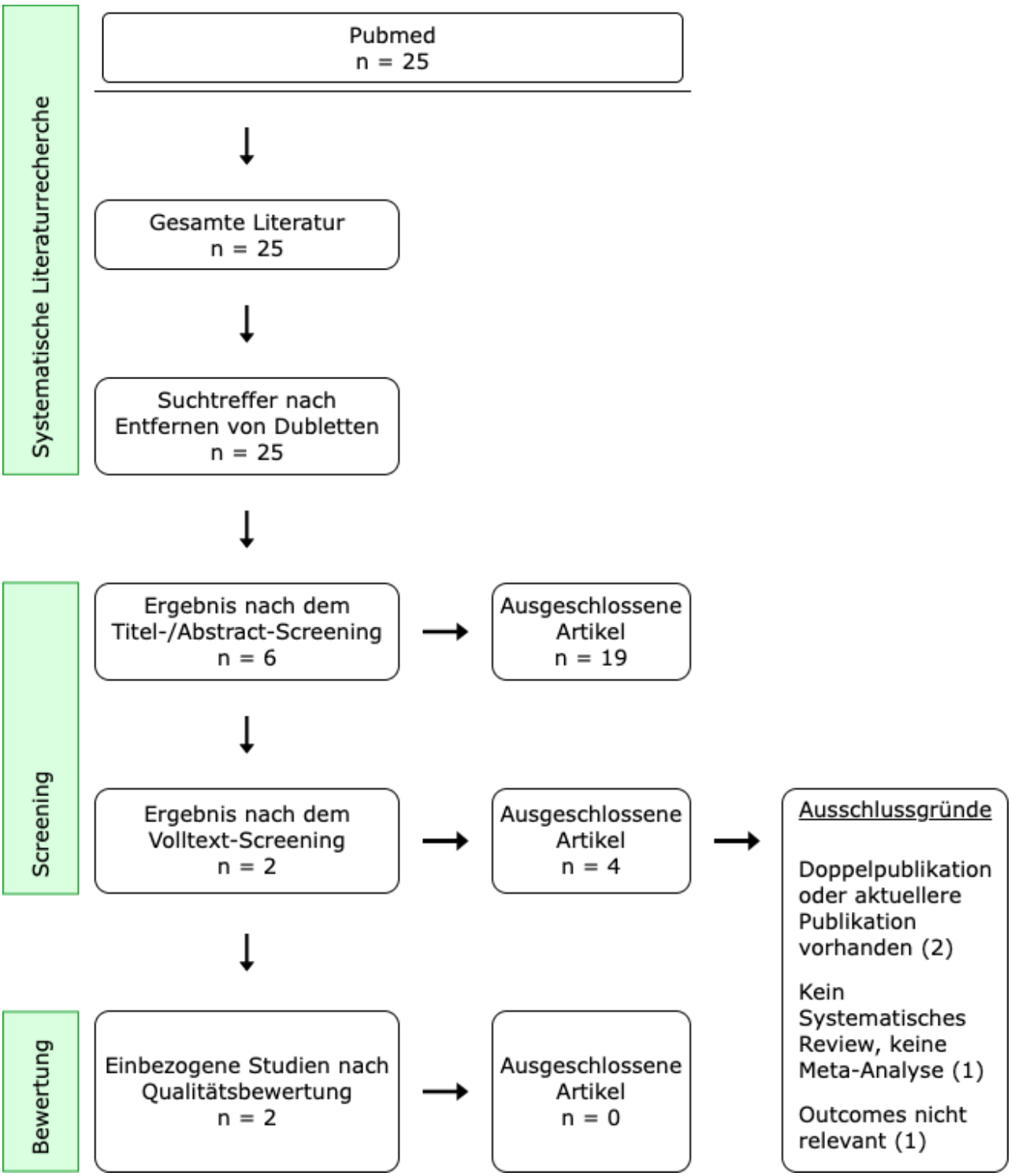

Systematische Literaturrecherche
Cochrane
n = 78
Gesamte Literatur
n = 78
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 78
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 0
Ausgeschlossene Artikel
n = 78
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 0
Ausgeschlossene Artikel
n = 0
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 0
Ausgeschlossene Artikel
n = 0

Systematische Recherche Pubmed

PICO 1: AG 5.1

Pubmed (16.01.2025)

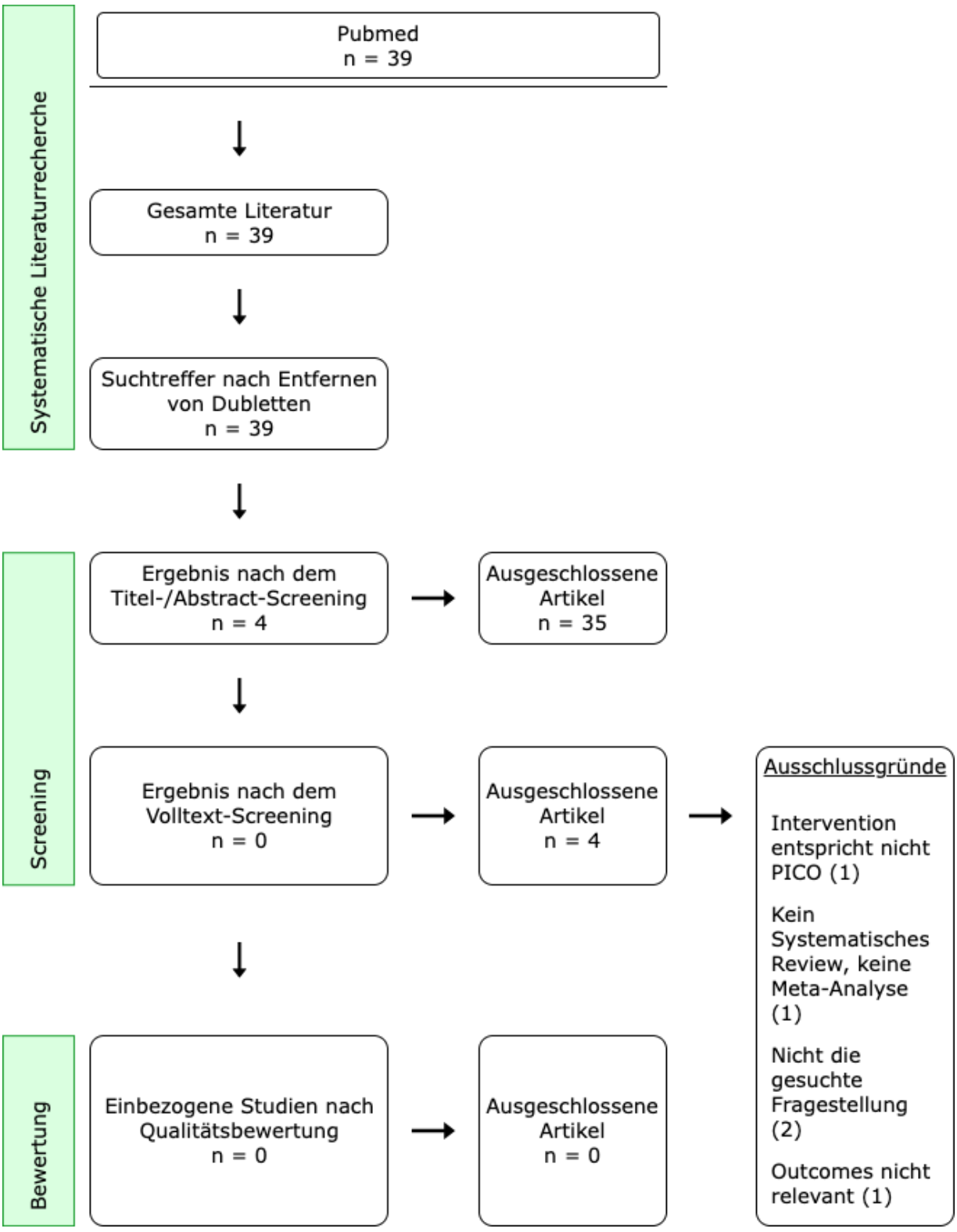
Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Alagille Syndrome[Mesh]** OR ALGS[tiab] OR Alagille Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille[tiab] OR Alagille's Syndrome[tiab] OR Alagilles Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille's[tiab] OR Alagille-Watson Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille-Watson[tiab] OR Arteriohepatic Dysplasia[tiab] OR Cardiovertebral Syndrome[tiab] OR Syndrome, Cardiovertebral[tiab] OR Arteriohepatic Dysplasia[tiab] OR Dysplasia, Arteriohepatic[tiab] OR Dysplasia, Arteriohepatic[tiab] OR Hepatic Ductular Hypoplasia, Syndromatic[tiab] OR "Hepatofacioneurocardiovertebral Syndrome"[tiab] OR Syndrome, Hepatofacioneurocardiovertebral[tiab] OR Watson Alagille Syndrome[tiab] OR Syndrome, Watson Alagille[tiab] OR Watson Miller Syndrome[tiab] OR Syndrome, Watson Miller[tiab] OR Watson-Miller syndrome[tiab] OR syndrome, Watson-Miller[tiab] OR Alagille Watson Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille Watson[tiab] OR Cholestasis with Peripheral Pulmonary Stenosis[tiab] OR Alagille Syndrome 2[tiab] OR Paucity of Interlobular Bile Ducts[tiab] OR Hepatic Ductular Hypoplasia[tiab] OR Ductular Hypoplasia, Hepatic[tiab] OR Hypoplasia, Hepatic Ductular[tiab] OR Alagille Syndrome 1[tiab]	1.402
Intervention		
#2	IBAT[tiab] OR IBATi[tiab] OR ileal bile transporter inhibitor[tiab] OR A4250[tiab] OR ASBT[tiab] OR GSK2330672[tiab] OR **"maralixibat" [Supplementary Concept]** OR maralixibat[tiab] OR livmarli[tiab] OR linerixibat[tiab] OR **"odevixibat" [Supplementary Concept]** OR odevixibat[tiab] OR bylvay[tiab] OR **Ursodeoxycholic Acid[Mesh]** OR Ursodeoxycholic Acid[tiab] OR Acid, Ursodeoxycholic[tiab] OR Ursacholic Acid[tiab] OR Acid, Ursacholic[tiab] OR Ursodiol[tiab] OR "Deoxyursocholic Acid"[tiab] OR Acid, Deoxyursocholic[tiab] OR Ursolvan[tiab] OR Delursan[tiab] OR Destolit[tiab] OR Sodium Ursodeoxycholate[tiab] OR Ursodeoxycholate, Sodium[tiab] OR Urdox[tiab] OR Urso[tiab] OR Urso Heumann[tiab] OR Ursobilane[tiab] OR Ursochol[tiab] OR Ursofalk[tiab] OR Ursogal[tiab] OR Ursolite[tiab] OR Cholit-Ursan[tiab] OR Cholofalk[tiab] OR UDCA[tiab] OR ursodiol[tiab] OR UDCS[tiab] OR "**Rifampin"[Mesh**] OR Rifampin[tiab] OR Benemycin[tiab] OR Rifampicin[tiab] OR Rimactan[tiab] OR Tubocin[tiab] OR Rifadin[tiab] OR Rimactane[tiab] OR **"Cholestyramine Resin"[Mesh**] OR Colestyramin[tiab] OR Colestyramins[tiab] OR Colestyramine[tiab] OR Colestyramines[tiab] OR Cholestyramine[tiab] OR Cholestyramines[tiab] OR MK-135[tiab] OR MK 135[tiab] OR MK135[tiab] OR Questran[tiab] OR Questrans[tiab] OR Cuemid[tiab] OR Cuemids[tiab] OR Quantalan[tiab] OR Quantalans[tiab]	48.198
#3	#1 AND #2	91
Filter		
#4	Abstract available, Deutsch und Englisch	78
#5	03/2023 - today	**25**


Systematische Literaturrecherche
Pubmed
n = 25
Gesamte Literatur
n = 25
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 25
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 6
Ausgeschlossene Artikel
n = 19
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 2
Ausgeschlossene Artikel
n = 4
Ausschlussgründe
Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden (2)
Kein Systematisches Review, keine Meta-Analyse (1)
Outcomes nicht relevant (1)
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 2
Ausgeschlossene Artikel
n = 0

PICO 2: AG 5.2

Pubmed (16.01.2025)

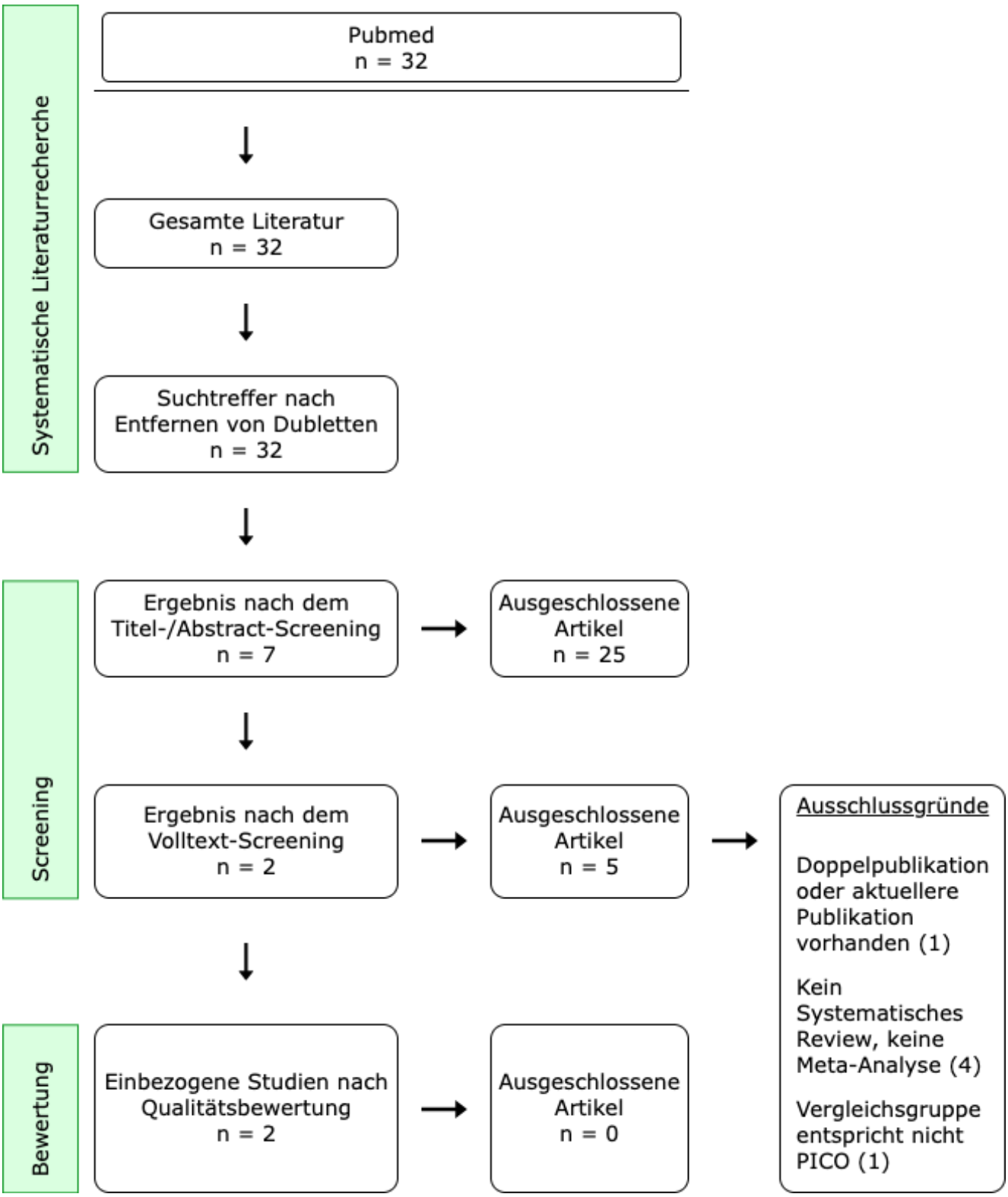
Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Alagille Syndrome[Mesh]** OR ALGS[tiab] OR Alagille Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille[tiab] OR Alagille's Syndrome[tiab] OR Alagilles Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille's[tiab] OR Alagille-Watson Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille-Watson[tiab] OR Arteriohepatic Dysplasia[tiab] OR Cardiovertebral Syndrome[tiab] OR Syndrome, Cardiovertebral[tiab] OR Arteriohepatic Dysplasia[tiab] OR Dysplasia, Arteriohepatic[tiab] OR Dysplasia, Arteriohepatic[tiab] OR Hepatic Ductular Hypoplasia, Syndromatic[tiab] OR "Hepatofacioneurocardiovertebral Syndrome"[tiab] OR Syndrome, Hepatofacioneurocardiovertebral[tiab] OR Watson Alagille Syndrome[tiab] OR Syndrome, Watson Alagille[tiab] OR Watson Miller Syndrome[tiab] OR Syndrome, Watson Miller[tiab] OR Watson-Miller syndrome[tiab] OR syndrome, Watson-Miller[tiab] OR Alagille Watson Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille Watson[tiab] OR Cholestasis with Peripheral Pulmonary Stenosis[tiab] OR Alagille Syndrome 2[tiab] OR Paucity of Interlobular Bile Ducts[tiab] OR Hepatic Ductular Hypoplasia[tiab] OR Ductular Hypoplasia, Hepatic[tiab] OR Hypoplasia, Hepatic Ductular[tiab] OR Alagille Syndrome 1[tiab]	1.402
Intervention		
#2	**Liver Transplantation[Mesh]** OR liver transplant*[tiab] OR (transplant*[tiab] OR graft*[tiab]) AND (liver[tiab] OR Hepatic[tiab])	114.727
#3	#1 AND #2	293
Filter		
#4	Abstract available, Deutsch und Englisch	256
#5	03/2023 - today	**39**


Systematische Literaturrecherche
Pubmed
n = 39
Gesamte Literatur
n = 39
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 39
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 4
Ausgeschlossene Artikel
n = 35
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 0
Ausgeschlossene Artikel
n = 4
Ausschlussgründe
Intervention entspricht nicht PICO (1)
Kein Systematisches Review, keine Meta-Analyse (1)
Nicht die gesuchte Fragestellung (2)
Outcomes nicht relevant (1)
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 0
Ausgeschlossene Artikel
n = 0

PICO 3: AG 5.3a

Pubmed (16.01.2025)

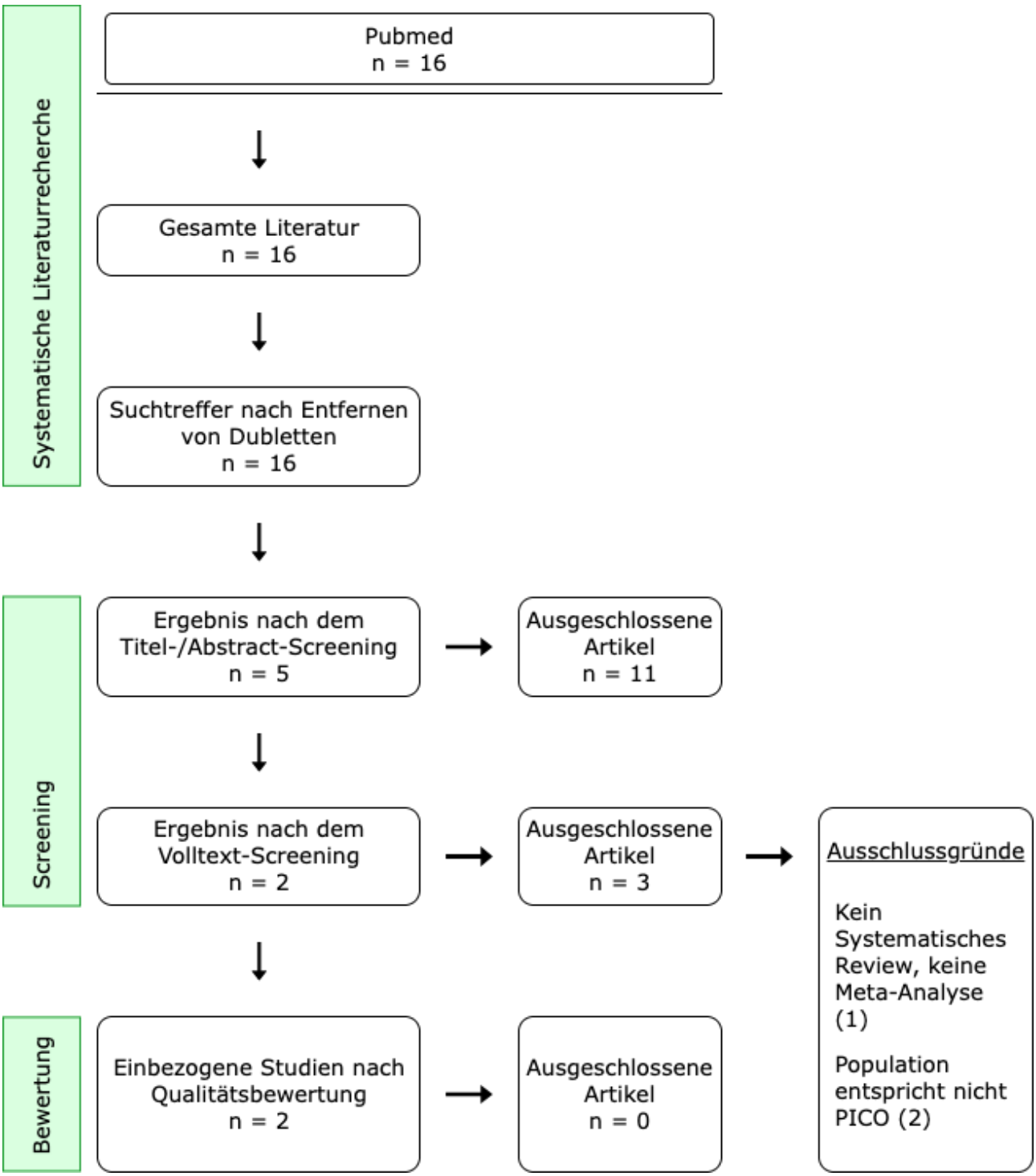
Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1 [Supplementary Concept]** OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1[tiab] OR PFIC1[tiab] OR FIC1[tiab] OR Cholestasis, fatal intrahepatic[tiab] OR Byler's disease[tiab] OR PFIC1 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR FIC1 deficiency[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab] OR Byler disease[tiab] OR Summerskill syndrome[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 1[tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 1[tiab]	966
Intervention		
#2	IBAT[tiab] OR IBATi[tiab] OR ileal bile transporter inhibitor[tiab] OR A4250[tiab] OR ASBT[tiab] OR GSK2330672[tiab] OR **"maralixibat" [Supplementary Concept]** OR maralixibat[tiab] OR livmarli[tiab] OR linerixibat[tiab] OR **"odevixibat" [Supplementary Concept]** OR odevixibat[tiab] OR bylvay[tiab] OR **Ursodeoxycholic Acid[Mesh]** OR Ursodeoxycholic Acid[tiab] OR Acid, Ursodeoxycholic[tiab] OR Ursacholic Acid[tiab] OR Acid, Ursacholic[tiab] OR Ursodiol[tiab] OR "Deoxyursocholic Acid"[tiab] OR Acid, Deoxyursocholic[tiab] OR Ursolvan[tiab] OR Delursan[tiab] OR Destolit[tiab] OR Sodium Ursodeoxycholate[tiab] OR Ursodeoxycholate, Sodium[tiab] OR Urdox[tiab] OR Urso[tiab] OR Urso Heumann[tiab] OR Ursobilane[tiab] OR Ursochol[tiab] OR Ursofalk[tiab] OR Ursogal[tiab] OR Ursolite[tiab] OR Cholit-Ursan[tiab] OR Cholofalk[tiab] OR UDCA[tiab] OR ursodiol[tiab] OR UDCS[tiab] OR **"Rifampin"[Mesh]** OR Rifampin[tiab] OR Benemycin[tiab] OR Rifampicin[tiab] OR Rimactan[tiab] OR Tubocin[tiab] OR Rifadin[tiab] OR Rimactane[tiab] OR **"Cholestyramine Resin"[Mesh**] OR Colestyramin[tiab] OR Colestyramins[tiab] OR Colestyramine[tiab] OR Colestyramines[tiab] OR Cholestyramine[tiab] OR Cholestyramines[tiab] OR MK-135[tiab] OR MK 135[tiab] OR MK135[tiab] OR Questran[tiab] OR Questrans[tiab] OR Cuemid[tiab] OR Cuemids[tiab] OR Quantalan[tiab] OR Quantalans[tiab]	48.203
#3	#1 AND #2	172
Filter		
#4	Abstract available, Deutsch und Englisch	156
#5	03/2023 - today	**32**


Systematische Literaturrecherche
Pubmed
n = 32
Gesamte Literatur
n = 32
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 32
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 7
Ausgeschlossene Artikel
n = 25
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 2
Ausgeschlossene Artikel
n = 5
Ausschlussgründe
Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden (1)
Kein Systematisches Review, keine Meta-Analyse (4)
Vergleichsgruppe entspricht nicht PICO (1)
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 2
Ausgeschlossene Artikel
n = 0

PICO 4: AG 5.3b

Pubmed (16.01.2025)

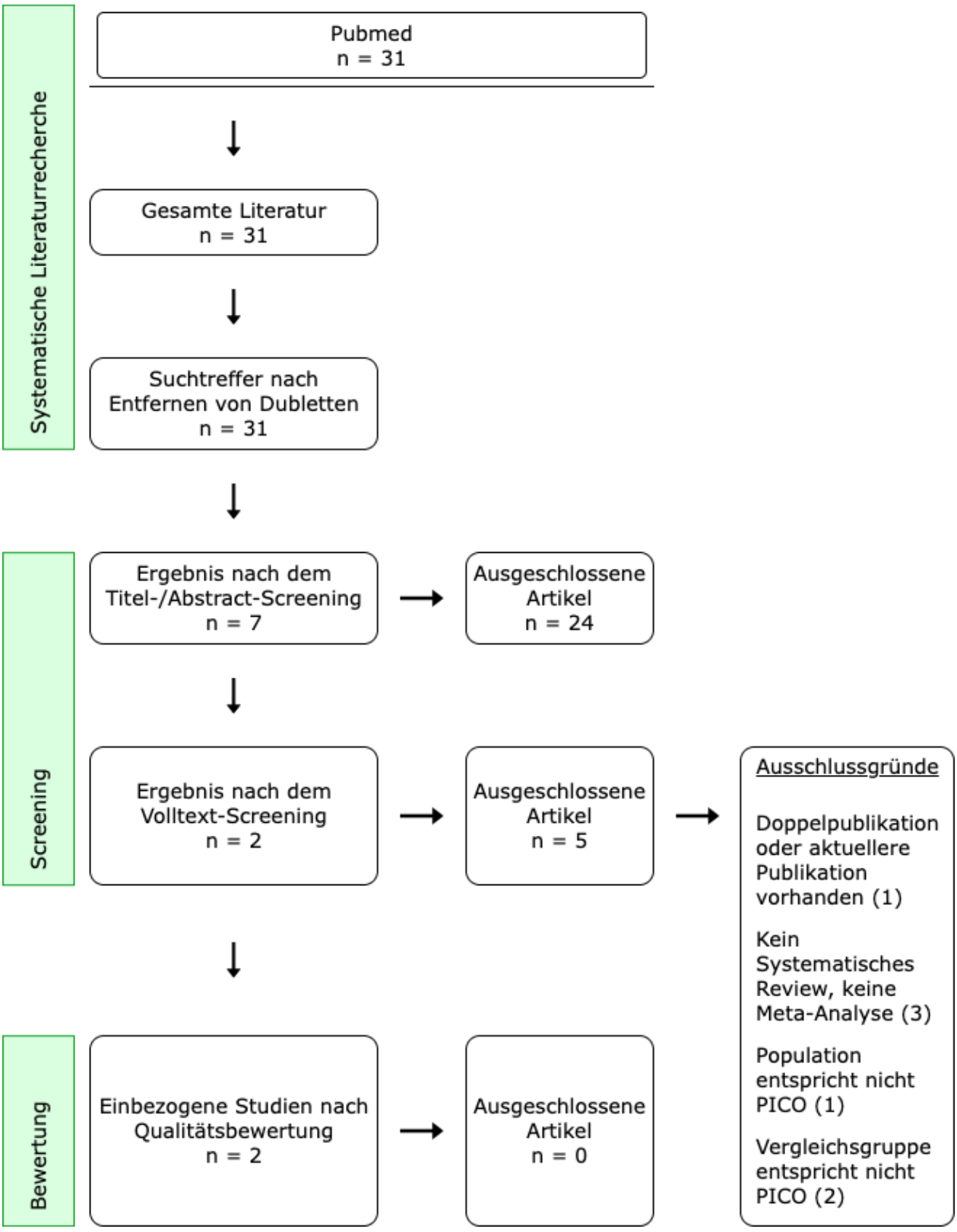
Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1 [Supplementary Concept]** OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1[tiab] OR PFIC1[tiab] OR FIC1[tiab] OR Cholestasis, fatal intrahepatic[tiab] OR Byler's disease[tiab] OR PFIC1 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR FIC1 deficiency[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab] OR Byler disease[tiab] OR Summerskill syndrome[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 1[tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 1[tiab]	966
Intervention		
#2	biliary diversion[tiab] OR bile diversion[tiab] OR "**Biliary Tract Surgical Procedures"[Mesh]** OR Biliary Tract Surgical Procedures[tiab] OR Surgical Procedure, Biliary[tiab] OR Surgical Procedures, Biliary[tiab] OR Biliary Tract Surgical Procedure[tiab] OR Surgical Procedure, Biliary Tract[tiab] OR Surgical Procedures, Biliary Tract[tiab] OR Biliary Surgical Procedure[tiab] OR Biliary Surgical Procedures[tiab] OR percutaneous transhepatic biliary drainage[tiab] OR PTCD[tiab] OR PTHC[tiab] OR PTC[tiab] OR biliary drainage[tiab]	71.007
#3	#1 AND #2	148
Filter		
#4	Abstract available, Deutsch und Englisch	139
#5	03/2023 - today	**16**


Systematische Literaturrecherche
Pubmed
n = 16
Gesamte Literatur
n = 16
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 16
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 5
Ausgeschlossene Artikel
n = 11
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 2
Ausgeschlossene Artikel
n = 3
Ausschlussgründe
Kein Systematisches Review, keine Meta-Analyse (1)
Population entspricht nicht PICO (2)
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 2
Ausgeschlossene Artikel
n = 0

PICO 5: AG 5.3c

Pubmed (16.01.2025)

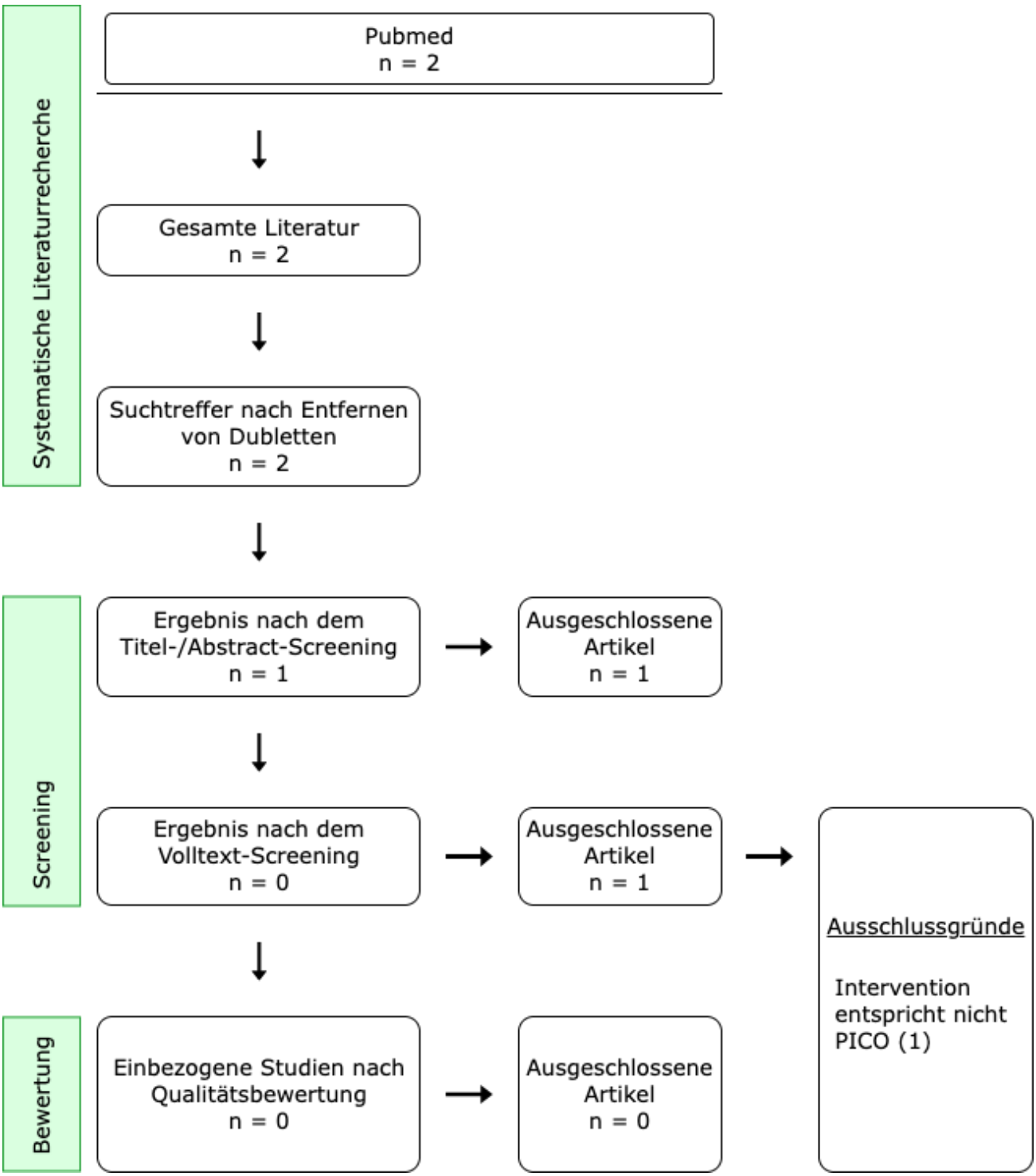
Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1 [Supplementary Concept]** OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1[tiab] OR PFIC1[tiab] OR FIC1[tiab] OR Cholestasis, fatal intrahepatic[tiab] OR Byler's disease[tiab] OR PFIC1 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR FIC1 deficiency[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab] OR Byler disease[tiab] OR Summerskill syndrome[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 1[tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 1[tiab]	966
Intervention		
#2	IBAT[tiab] OR IBATi[tiab] OR ileal bile transporter inhibitor[tiab] OR A4250[tiab] OR ASBT[tiab] OR GSK2330672[tiab] OR **"maralixibat" [Supplementary Concept]** OR maralixibat[tiab] OR livmarli[tiab] OR linerixibat[tiab] OR **"odevixibat" [Supplementary Concept]** OR odevixibat[tiab] OR bylvay[tiab] OR biliary diversion[tiab] OR bile diversion[tiab] OR "Biliary Tract Surgical Procedures"[Mesh] OR Biliary Tract Surgical Procedures[tiab] OR Surgical Procedure, Biliary[tiab] OR Surgical Procedures, Biliary[tiab] OR Biliary Tract Surgical Procedure[tiab] OR Surgical Procedure, Biliary Tract[tiab] OR Surgical Procedures, Biliary Tract[tiab] OR Biliary Surgical Procedure[tiab] OR Biliary Surgical Procedures[tiab] OR percutaneous transhepatic biliary drainage[tiab] OR PTCD[tiab] OR PTHC[tiab] OR PTC[tiab] OR biliary drainage[tiab]	72.301
#3	#1 AND #2	182
Filter		
#4	Abstract available, Deutsch und Englisch	169
#5	03/2023 - today	**31**


Systematische Literaturrecherche
Pubmed
n = 31
Gesamte Literatur
n = 31
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 31
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 7
Ausgeschlossene Artikel
n = 24
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 2
Ausgeschlossene Artikel
n = 5
Ausschlussgründe
Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden (1)
Kein Systematisches Review, keine Meta-Analyse (3)
Population entspricht nicht PICO (1)
Vergleichsgruppe entspricht nicht PICO (2)
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 2
Ausgeschlossene Artikel
n = 0

PICO 6: AG 5.3d

Pubmed (16.01.2025)

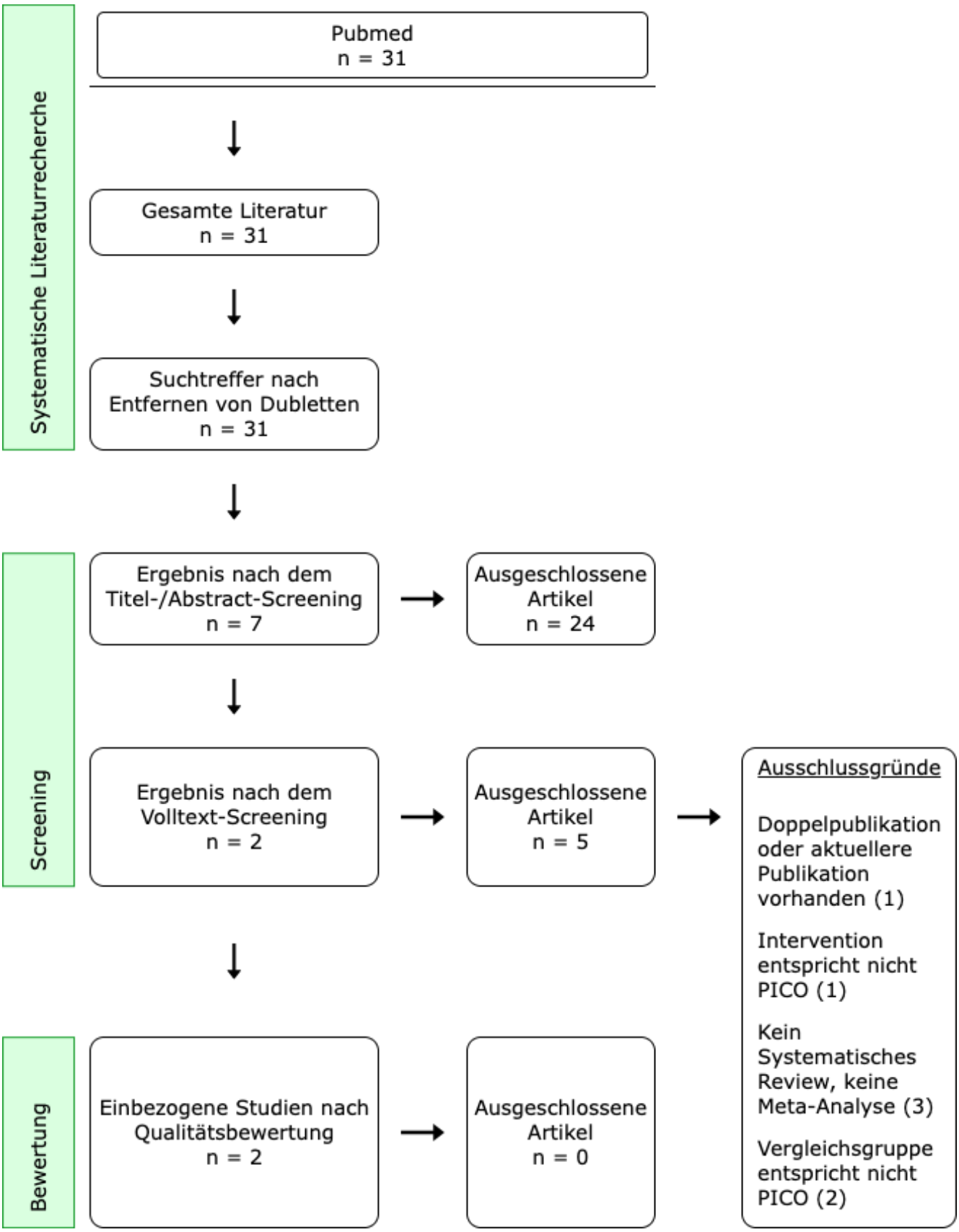
Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1 [Supplementary Concept]** OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1[tiab] OR PFIC1[tiab] OR FIC1[tiab] OR Cholestasis, fatal intrahepatic[tiab] OR Byler's disease[tiab] OR PFIC1 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR FIC1 deficiency[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab] OR Byler disease[tiab] OR Summerskill syndrome[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 1[tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 1[tiab]	966
Intervention		
#2	nasobiliary[tiab] OR drainage, nasobilary[tiab] OR endoscopic drainage[tiab] OR drainage[tiab] OR ENBD[tiab]	116.476
#3	#1 AND #2	21
Filter		
#4	Abstract available, Deutsch und Englisch	20
#5	03/2023 - today	**2**


Systematische Literaturrecherche
Pubmed
n = 2
Gesamte Literatur
n = 2
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 2
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 1
Ausgeschlossene Artikel
n = 1
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 0
Ausgeschlossene Artikel
n = 1
Ausschlussgründe
Intervention entspricht nicht PICO (1)
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 0
Ausgeschlossene Artikel
n = 0

PICO 7: AG 5.6a

Pubmed (16.01.2025)

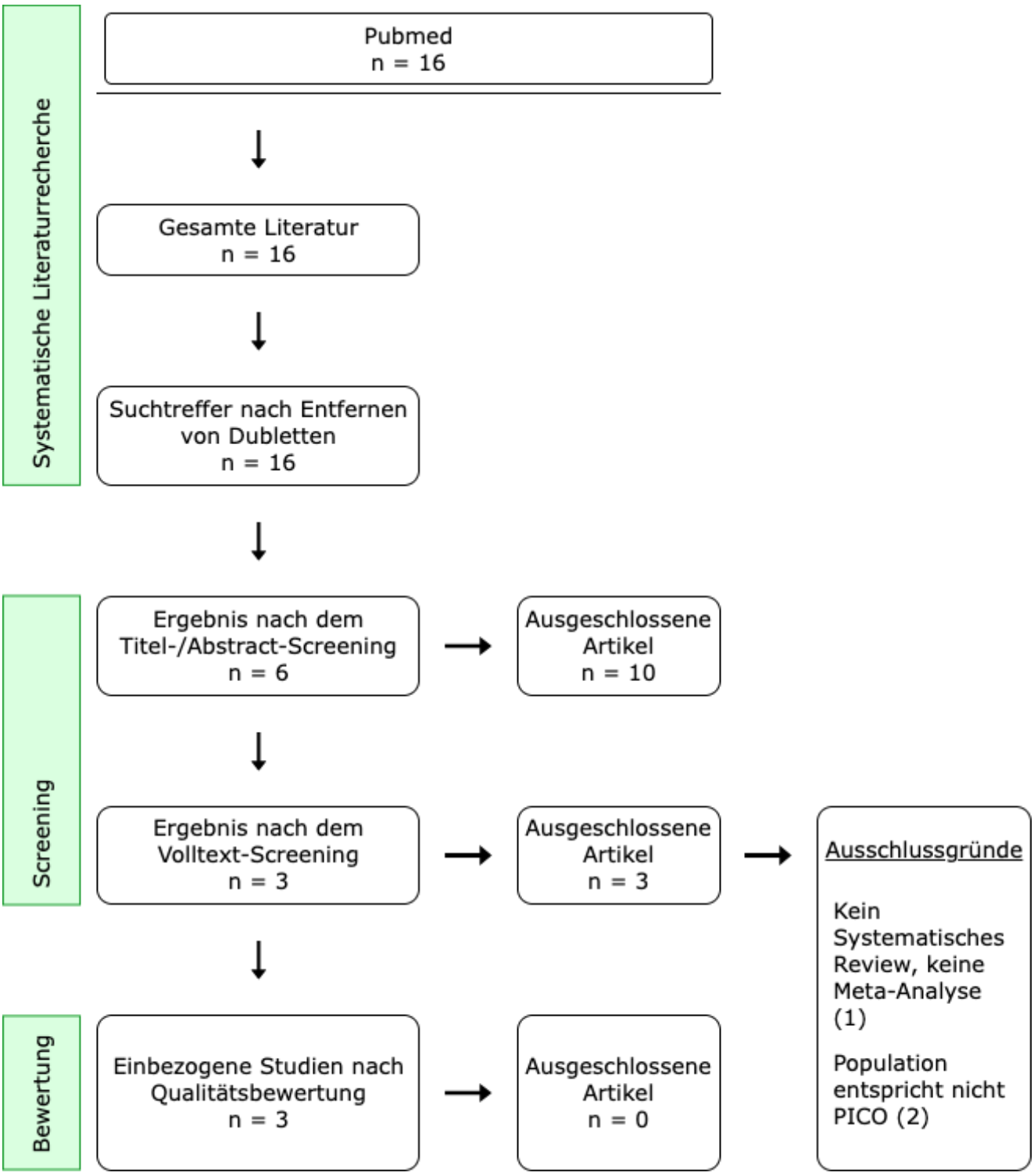
Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**"Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2" [Supplementary Concept]** OR "Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2"[tiab] OR PFIC2 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 2[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 2[tiab] OR Benign recurrent intrahepatic cholestasis 2 [tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 2[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 2[tiab] OR PFIC2[tiab] OR PFIC 2[tiab] OR progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab]	827
#2	**Ursodeoxycholic Acid[Mesh]** OR Ursodeoxycholic Acid[tiab] OR Acid, Ursodeoxycholic[tiab] OR Ursacholic Acid[tiab] OR Acid, Ursacholic[tiab] OR Ursodiol[tiab] OR "Deoxyursocholic Acid"[tiab] OR Acid, Deoxyursocholic[tiab] OR Ursolvan[tiab] OR Delursan[tiab] OR Destolit[tiab] OR Sodium Ursodeoxycholate[tiab] OR Ursodeoxycholate, Sodium[tiab] OR Urdox[tiab] OR Urso[tiab] OR Urso Heumann[tiab] OR Ursobilane[tiab] OR Ursochol[tiab] OR Ursofalk[tiab] OR Ursogal[tiab] OR Ursolite[tiab] OR Cholit-Ursan[tiab] OR Cholofalk[tiab] OR UDCA[tiab] OR ursodiol[tiab] OR UDCS[tiab] OR **"Rifampin"[Mesh]** OR Rifampin[tiab] OR Benemycin[tiab] OR Rifampicin[tiab] OR Rimactan[tiab] OR Tubocin[tiab] OR Rifadin[tiab] OR Rimactane[tiab] OR **"Cholestyramine Resin"[Mesh]** OR Colestyramin[tiab] OR Colestyramins[tiab] OR Colestyramine[tiab] OR Colestyramines[tiab] OR Cholestyramine[tiab] OR Cholestyramines[tiab] OR MK-135[tiab] OR MK 135[tiab] OR MK135[tiab] OR Questran[tiab] OR Questrans[tiab] OR Cuemid[tiab] OR Cuemids[tiab] OR Quantalan[tiab] OR Quantalans[tiab] OR IBAT[tiab] OR IBATi[tiab] OR ileal bile transporter inhibitor[tiab] OR A4250[tiab] OR ASBT[tiab] OR GSK2330672[tiab] OR "maralixibat" [Supplementary Concept] OR maralixibat[tiab] OR livmarli[tiab] OR linerixibat[tiab] OR "odevixibat" [Supplementary Concept] OR odevixibat[tiab] OR bylvay[tiab]	48.198
#3	#1 AND #2	157
Filter		
#4	Abstract available, Deutsch und Englisch	143
#5	03/2023 - today	**31**


Systematische Literaturrecherche
Pubmed
n = 31
Gesamte Literatur
n = 31
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 31
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 7
Ausgeschlossene Artikel
n = 24
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 2
Ausgeschlossene Artikel
n = 5
Ausschlussgründe
Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden (1)
Intervention entspricht nicht PICO (1)
Kein Systematisches Review, keine Meta-Analyse (3)
Vergleichsgruppe entspricht nicht PICO (2)
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 2
Ausgeschlossene Artikel
n = 0

PICO 8: AG 5.6b

Pubmed (16.01.2025)

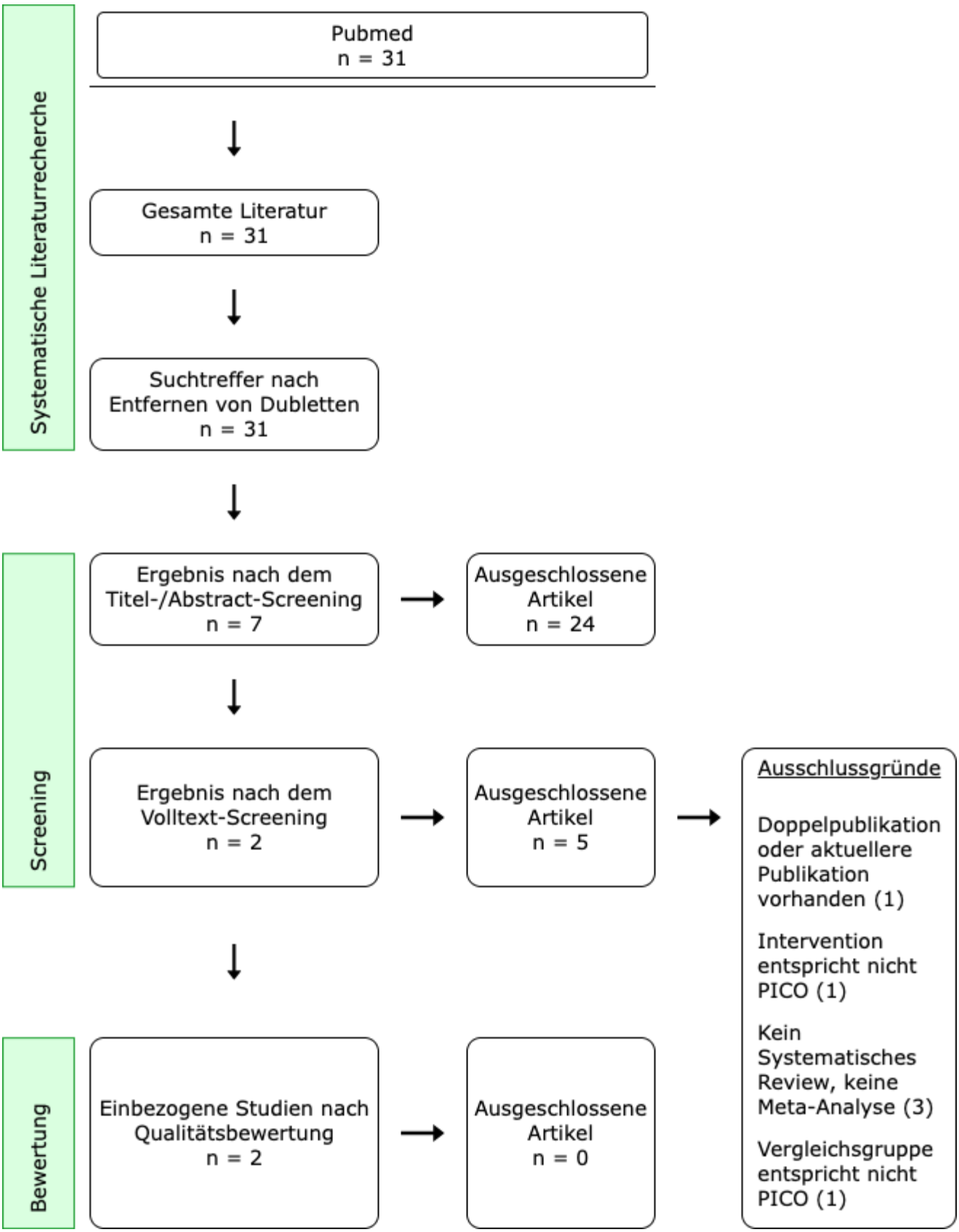
Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**"Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2" [Supplementary Concept]** OR "Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2"[tiab] OR PFIC2 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 2[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 2[tiab] OR Benign recurrent intrahepatic cholestasis 2 [tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 2[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 2[tiab] OR PFIC2[tiab] OR PFIC 2[tiab] OR progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab]	827
Intervention		
#2	biliary diversion[tiab] OR bile diversion[tiab] OR "**Biliary Tract Surgical Procedures"[Mesh]** OR Biliary Tract Surgical Procedures[tiab] OR Surgical Procedure, Biliary[tiab] OR Surgical Procedures, Biliary[tiab] OR Biliary Tract Surgical Procedure[tiab] OR Surgical Procedure, Biliary Tract[tiab] OR Surgical Procedures, Biliary Tract[tiab] OR Biliary Surgical Procedure[tiab] OR Biliary Surgical Procedures[tiab] OR percutaneous transhepatic biliary drainage[tiab] OR PTCD[tiab] OR PTHC[tiab] OR PTC[tiab] OR biliary drainage[tiab]	71.007
#3	#1 AND #2	140
Filter		
#4	Abstract available, Deutsch und Englisch	133
#5	03/2023 - today	**16**


Systematische Literaturrecherche
Pubmed
n = 16
Gesamte Literatur
n = 16
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 16
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 6
Ausgeschlossene Artikel
n = 10
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 3
Ausgeschlossene Artikel
n = 3
Ausschlussgründe
Kein Systematisches Review, keine Meta-Analyse (1)
Population entspricht nicht PICO (2)
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 3
Ausgeschlossene Artikel
n = 0

PICO 9: AG 5.6c

Pubmed (16.01.2025)

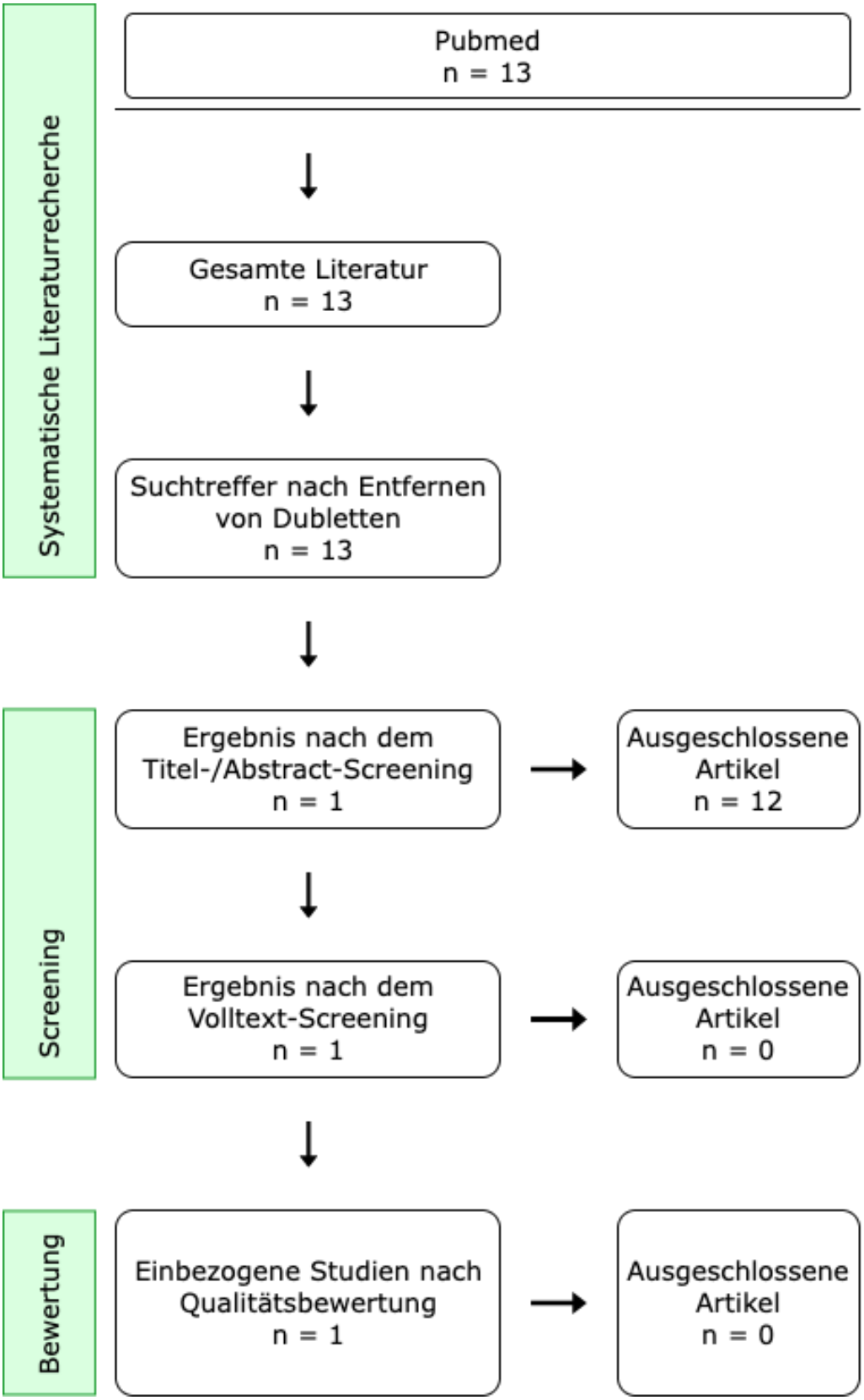
Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**"Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2" [Supplementary Concept]** OR "Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2"[tiab] OR PFIC2 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 2[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 2[tiab] OR Benign recurrent intrahepatic cholestasis 2 [tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 2[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 2[tiab] OR PFIC2[tiab] OR PFIC 2[tiab] OR progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab]	827
Intervention		
#2	**Ursodeoxycholic Acid[Mesh]** OR Ursodeoxycholic Acid[tiab] OR Acid, Ursodeoxycholic[tiab] OR Ursacholic Acid[tiab] OR Acid, Ursacholic[tiab] OR Ursodiol[tiab] OR "Deoxyursocholic Acid"[tiab] OR Acid, Deoxyursocholic[tiab] OR Ursolvan[tiab] OR Delursan[tiab] OR Destolit[tiab] OR Sodium Ursodeoxycholate[tiab] OR Ursodeoxycholate, Sodium[tiab] OR Urdox[tiab] OR Urso[tiab] OR Urso Heumann[tiab] OR Ursobilane[tiab] OR Ursochol[tiab] OR Ursofalk[tiab] OR Ursogal[tiab] OR Ursolite[tiab] OR Cholit-Ursan[tiab] OR Cholofalk[tiab] OR UDCA[tiab] OR ursodiol[tiab] OR UDCS[tiab] OR **"Rifampin"[Mesh]** OR Rifampin[tiab] OR Benemycin[tiab] OR Rifampicin[tiab] OR Rimactan[tiab] OR Tubocin[tiab] OR Rifadin[tiab] OR Rimactane[tiab] OR **"Cholestyramine Resin"[Mesh]** OR Colestyramin[tiab] OR Colestyramins[tiab] OR Colestyramine[tiab] OR Colestyramines[tiab] OR Cholestyramine[tiab] OR Cholestyramines[tiab] OR MK-135[tiab] OR MK 135[tiab] OR MK135[tiab] OR Questran[tiab] OR Questrans[tiab] OR Cuemid[tiab] OR Cuemids[tiab] OR Quantalan[tiab] OR Quantalans[tiab] OR IBAT[tiab] OR IBATi[tiab] OR ileal bile transporter inhibitor[tiab] OR A4250[tiab] OR ASBT[tiab] OR GSK2330672[tiab] OR "maralixibat" [Supplementary Concept] OR maralixibat[tiab] OR livmarli[tiab] OR linerixibat[tiab] OR "odevixibat" [Supplementary Concept] OR odevixibat[tiab] OR bylvay[tiab]	48.198
#3	#1 AND #2	157
Filter		
#4	Abstract available, Deutsch und Englisch	143
#5	03/2023 - today	**31**


Systematische Literaturrecherche
Pubmed
n = 31
Gesamte Literatur
n = 31
Suchtreffer nach
Entfernen von Dubletten
n = 31
Screening
Ergebnis nach dem
Titel-/Abstract-Screening
n = 7
Ausgeschlossene
Artikel
n = 24
Ergebnis nach dem
Volltext-Screening
n = 2
Ausgeschlossene
Artikel
n = 5
Ausschlussgründe
Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden (1)
Intervention entspricht nicht PICO (1)
Kein Systematisches Review, keine Meta-Analyse (3)
Vergleichsgruppe entspricht nicht PICO (1)
Bewertung
Einbezogene Studien nach
Qualitätsbewertung
n = 2
Ausgeschlossene
Artikel
n = 0

PICO 10: AG 5.7

Pubmed (16.01.2025)

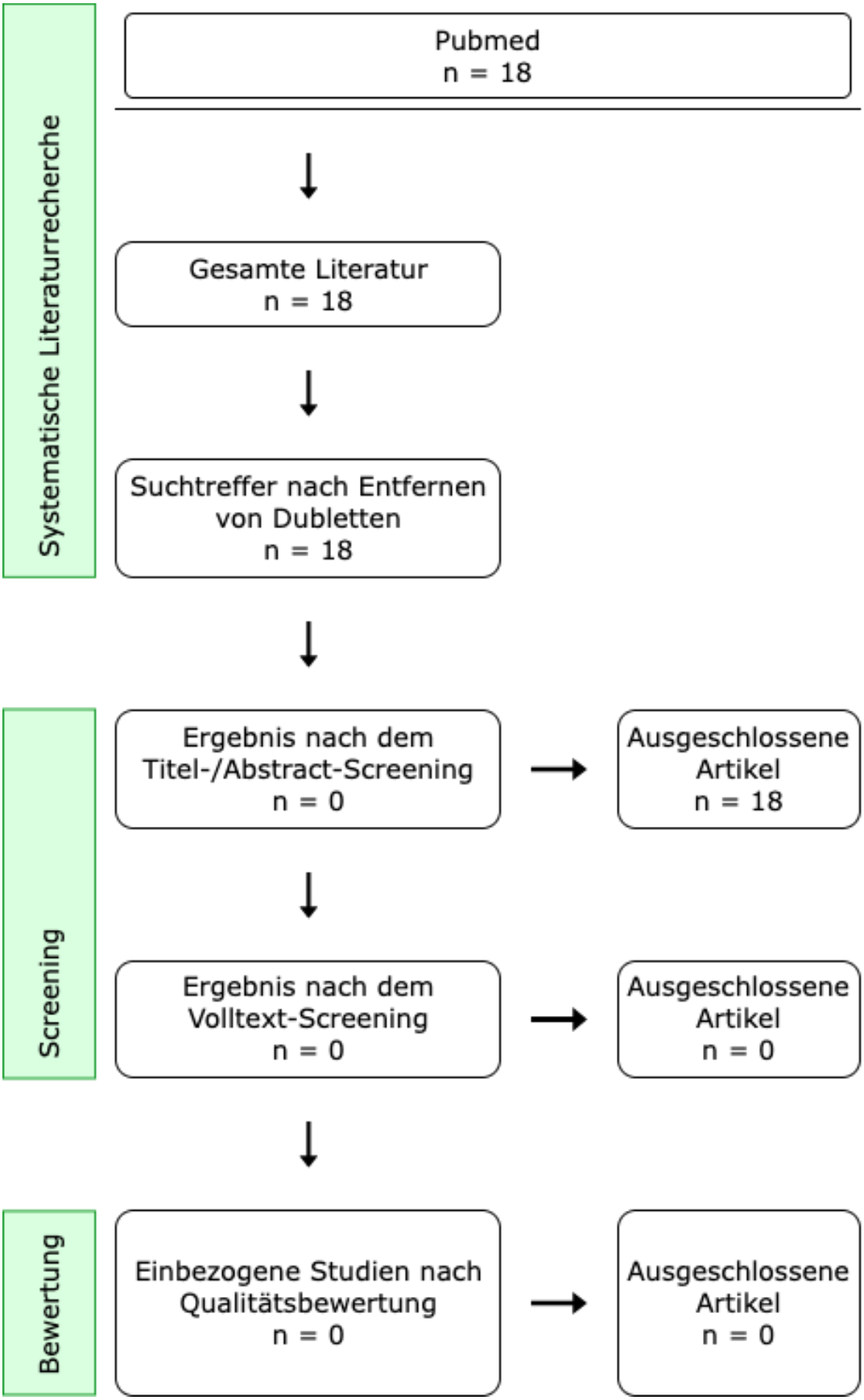
Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3 [Supplementary Concept]** OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3[tiab] OR MDR3 Deficiency[tiab] OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3[tiab] OR Abcb4-Related Intrahepatic Cholestasis[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, with Elevated Serum Gamma-Glutamyltransferase[tiab] OR PFIC3 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis with elevated serum gamma-glutamyltransferase[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 3[tiab] OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3[tiab] OR Low gamma-GT Familial Intrahepatic Cholestasis[tiab] OR PFIC3[tiab] OR PFIC 3[tiab] OR progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab]	830
Intervention		
#2	**Ursodeoxycholic Acid[Mesh]** OR Ursodeoxycholic Acid[tiab] OR Acid, Ursodeoxycholic[tiab] OR Ursacholic Acid[tiab] OR Acid, Ursacholic[tiab] OR Ursodiol[tiab] OR "Deoxyursocholic Acid"[tiab] OR Acid, Deoxyursocholic[tiab] OR Ursolvan[tiab] OR Delursan[tiab] OR Destolit[tiab] OR Sodium Ursodeoxycholate[tiab] OR Ursodeoxycholate, Sodium[tiab] OR Urdox[tiab] OR Urso[tiab] OR Urso Heumann[tiab] OR Ursobilane[tiab] OR Ursochol[tiab] OR Ursofalk[tiab] OR Ursogal[tiab] OR Ursolite[tiab] OR Cholit-Ursan[tiab] OR Cholofalk[tiab] OR UDCA[tiab] OR ursodiol[tiab] OR UDCS[tiab]	7.566
#3	#1 AND #2	116
Filter		
#4	Abstract available, Deutsch und Englisch	103
#5	03/2023 - today	**13**


Systematische Literaturrecherche
Pubmed
n = 13
Gesamte Literatur
n = 13
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 13
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 1
Ausgeschlossene Artikel
n = 12
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 1
Ausgeschlossene Artikel
n = 0
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 1
Ausgeschlossene Artikel
n = 0

PICO 11: AG 5.8

Pubmed (16.01.2025)

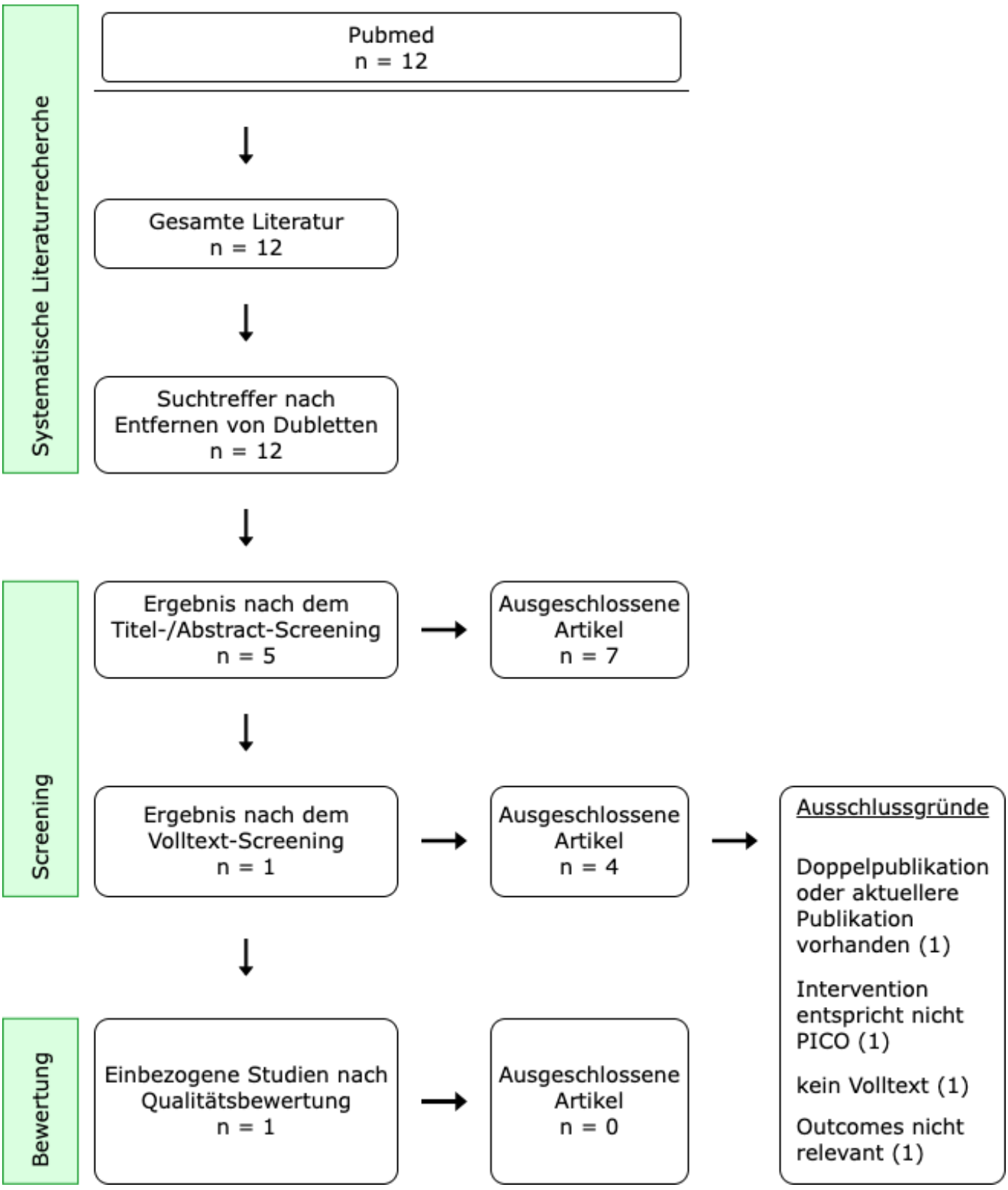
Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3 [Supplementary Concept]** OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3[tiab] OR MDR3 Deficiency[tiab] OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3[tiab] OR Abcb4-Related Intrahepatic Cholestasis[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, with Elevated Serum Gamma-Glutamyltransferase[tiab] OR PFIC3 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis with elevated serum gamma-glutamyltransferase[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 3[tiab] OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3[tiab] OR Low gamma-GT Familial Intrahepatic Cholestasis[tiab] OR PFIC3[tiab] OR PFIC 3[tiab] OR progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab] OR Low phospholipid-associated cholelithiasis[tiab] OR Low phospholipid associated cholestasis[tiab] OR LPAC[tiab]	956
Intervention		
#2	**Ursodeoxycholic Acid[Mesh]** OR Ursodeoxycholic Acid[tiab] OR Acid, Ursodeoxycholic[tiab] OR Ursacholic Acid[tiab] OR Acid, Ursacholic[tiab] OR Ursodiol[tiab] OR "Deoxyursocholic Acid"[tiab] OR Acid, Deoxyursocholic[tiab] OR Ursolvan[tiab] OR Delursan[tiab] OR Destolit[tiab] OR Sodium Ursodeoxycholate[tiab] OR Ursodeoxycholate, Sodium[tiab] OR Urdox[tiab] OR Urso[tiab] OR Urso Heumann[tiab] OR Ursobilane[tiab] OR Ursochol[tiab] OR Ursofalk[tiab] OR Ursogal[tiab] OR Ursolite[tiab] OR Cholit-Ursan[tiab] OR Cholofalk[tiab] OR UDCA[tiab] OR ursodiol[tiab] OR UDCS[tiab] OR **"Rifampin"[Mesh]** OR Rifampin[tiab] OR Benemycin[tiab] OR Rifampicin[tiab] OR Rimactan[tiab] OR Tubocin[tiab] OR Rifadin[tiab] OR Rimactane[tiab] OR **"Cholestyramine Resin"[Mesh**] OR Colestyramin[tiab] OR Colestyramins[tiab] OR Colestyramine[tiab] OR Colestyramines[tiab] OR Cholestyramine[tiab] OR Cholestyramines[tiab] OR MK-135[tiab] OR MK 135[tiab] OR MK135[tiab] OR Questran[tiab] OR Questrans[tiab] OR Cuemid[tiab] OR Cuemids[tiab] OR Quantalan[tiab] OR Quantalans[tiab]	46.952
#3	#1 AND #2	147
Filter		
#4	Abstract available, Deutsch und Englisch	132
#5	03/2023 - today	**18**


Systematische Literaturrecherche
Pubmed
n = 18
Gesamte Literatur
n = 18
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 18
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 0
Ausgeschlossene Artikel
n = 18
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 0
Ausgeschlossene Artikel
n = 0
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 0
Ausgeschlossene Artikel
n = 0

PICO 12: AG 5.9

Pubmed (16.01.2025)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**"Bile acid synthesis defect, congenital, 1" [Supplementary Concept]** OR "Bile acid synthesis defect, congenital, 1" [tiab] OR 3-beta-hydroxy-delta-5-C27-steroid oxidoreductase deficiency[tiab] OR 3-Beta-Hydroxy-Delta-5-C27-Steroid Oxidoreductase, Deficiency Of[tiab] OR Congenital Bile Acid Synthesis Defect[tiab] OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 4[tiab] OR PFIC4 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 4[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 4[tiab] OR Bile acid synthesis defects[tiab] OR Bile acid synthesis defect*[tiab] OR Bile acid synthesis disorder*[tiab]	297
Intervention		
#2	**"Cholic Acid"[Mesh]** OR Cholic Acid[tiab] OR Cholbam[tiab]	5413
#3	**"Chenodeoxycholic Acid"[Mesh]** OR Acid, Chenodeoxycholic[tiab] OR Chenique Acid[tiab] OR "Acid, Chenique"[tiab] OR "Gallodesoxycholic Acid"[tiab] OR "Acid, Gallodesoxycholic"[tiab] OR Henohol[tiab] OR Chenic Acid[tiab] OR Acid, Chenic[tiab] OR Chenodiol[tiab] OR Chenodeoxycholate[tiab] OR Chenofalk[tiab] OR Chenophalk[tiab] OR Sodium Chenodeoxycholate[tiab] OR Chenodeoxycholate, Sodium[tiab] OR Quenocol[tiab] OR Chenix[tiab] OR Quenobilan[tiab]	4.824
#4	**Ursodeoxycholic Acid[Mesh]** OR Ursodeoxycholic Acid[tiab] OR Acid, Ursodeoxycholic[tiab] OR Ursacholic Acid[tiab] OR Acid, Ursacholic[tiab] OR Ursodiol[tiab] OR "Deoxyursocholic Acid"[tiab] OR Acid, Deoxyursocholic[tiab] OR Ursolvan[tiab] OR Delursan[tiab] OR Destolit[tiab] OR Sodium Ursodeoxycholate[tiab] OR Ursodeoxycholate, Sodium[tiab] OR Urdox[tiab] OR Urso[tiab] OR Urso Heumann[tiab] OR Ursobilane[tiab] OR Ursochol[tiab] OR Ursofalk[tiab] OR Ursogal[tiab] OR Ursolite[tiab] OR Cholit-Ursan[tiab] OR Cholofalk[tiab] OR UDCA[tiab] OR ursodiol[tiab] OR UDCS[tiab]	7.570
#5	#2 OR #3 OR #4	15.722
#6	#1 AND #5	81
Filter		
#7	Abstract available, Deutsch und Englisch	74
#8	03/2023 - today	**12**

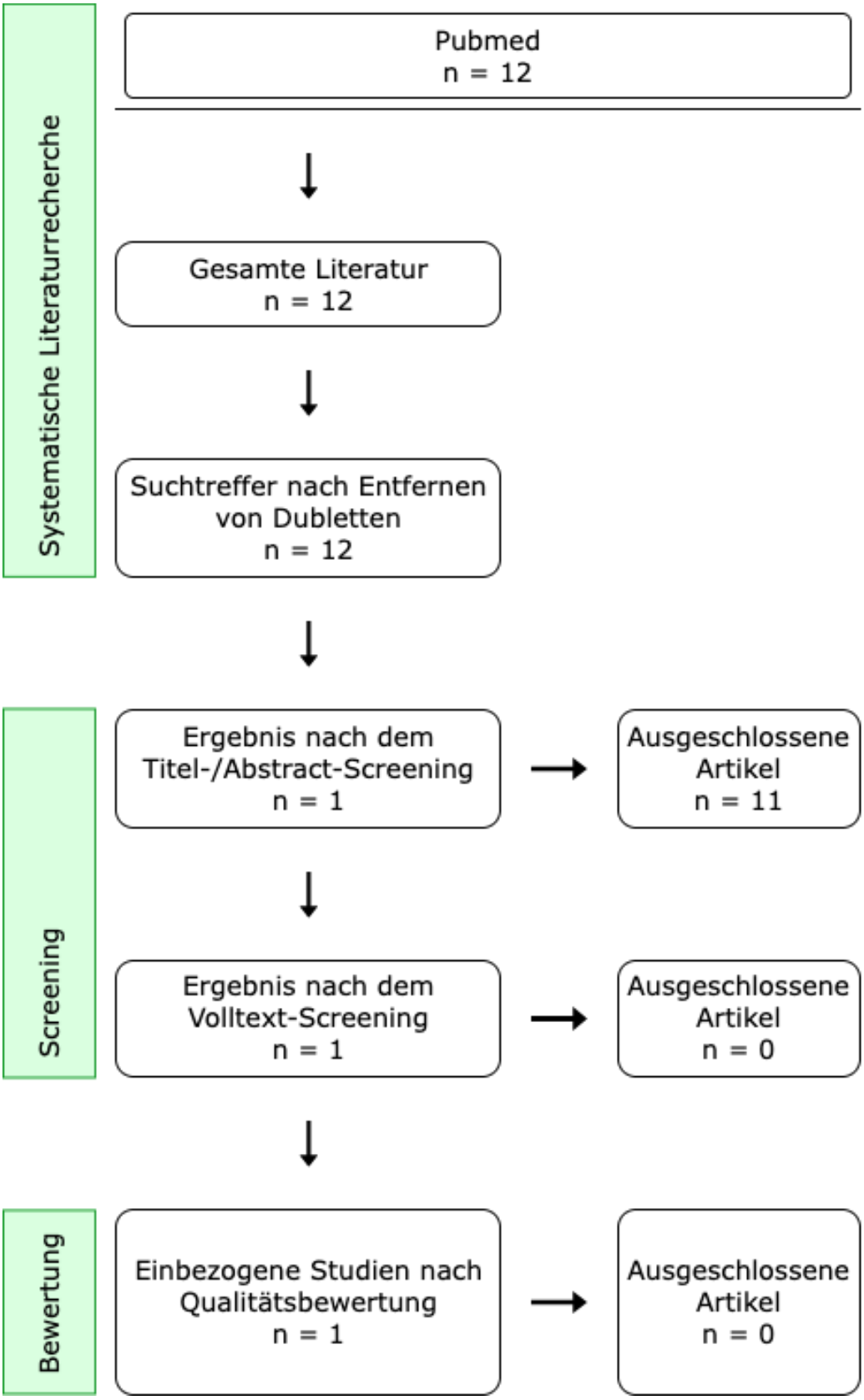

Systematische Literaturrecherche
Pubmed
n = 12
Gesamte Literatur
n = 12
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 12
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 5
Ausgeschlossene Artikel
n = 7
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 1
Ausgeschlossene Artikel
n = 4
Ausschlussgründe
Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden (1)
Intervention entspricht nicht PICO (1)
kein Volltext (1)
Outcomes nicht relevant (1)
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 1
Ausgeschlossene Artikel
n = 0

PICO 14: AG 3 + 4

Pubmed (16.01.2025)

Population		
#1	**Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1 [Supplementary Concept]** OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1[tiab] OR PFIC1[tiab] OR FIC1[tiab] OR Cholestasis, fatal intrahepatic[tiab] OR Byler's disease[tiab] OR PFIC1 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR FIC1 deficiency[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab] OR Byler disease[tiab] OR Summerskill syndrome[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 1[tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 1[tiab]	966
#2	**"Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2" [Supplementary Concept**] OR "Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2"[tiab] OR PFIC2 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 2[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 2[tiab] OR Benign recurrent intrahepatic cholestasis 2 [tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 2[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 2[tiab] OR PFIC2[tiab] OR PFIC 2[tiab] OR progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab]	827
#3	**Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3 [Supplementary Concept]** OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3[tiab] OR MDR3 Deficiency[tiab] OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3[tiab] OR Abcb4-Related Intrahepatic Cholestasis[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, with Elevated Serum Gamma-Glutamyltransferase[tiab] OR PFIC3 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis with elevated serum gamma-glutamyltransferase[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 3[tiab] OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3[tiab] OR Low gamma-GT Familial Intrahepatic Cholestasis[tiab] OR PFIC3[tiab] OR PFIC 3[tiab] OR progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab]	830
#4	**Alagille Syndrome[Mesh]** OR ALGS[tiab] OR Alagille Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille[tiab] OR Alagille's Syndrome[tiab] OR Alagilles Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille's[tiab] OR Alagille-Watson Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille-Watson[tiab] OR Arteriohepatic Dysplasia[tiab] OR Cardiovertebral Syndrome[tiab] OR Syndrome, Cardiovertebral[tiab] OR Arteriohepatic Dysplasia[tiab] OR Dysplasia, Arteriohepatic[tiab] OR Dysplasia, Arteriohepatic[tiab] OR Hepatic Ductular Hypoplasia, Syndromatic[tiab] OR "Hepatofacioneurocardiovertebral Syndrome"[tiab] OR Syndrome, Hepatofacioneurocardiovertebral[tiab] OR Watson Alagille Syndrome[tiab] OR Syndrome, Watson Alagille[tiab] OR Watson Miller Syndrome[tiab] OR Syndrome, Watson Miller[tiab] OR Watson-Miller syndrome[tiab] OR syndrome, Watson-Miller[tiab] OR Alagille Watson Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille Watson[tiab] OR Cholestasis with Peripheral Pulmonary Stenosis[tiab] OR Alagille Syndrome 2[tiab] OR Paucity of Interlobular Bile Ducts[tiab] OR Hepatic Ductular Hypoplasia[tiab] OR Ductular Hypoplasia, Hepatic[tiab] OR Hypoplasia, Hepatic Ductular[tiab] OR Alagille Syndrome 1[tiab]	1.404

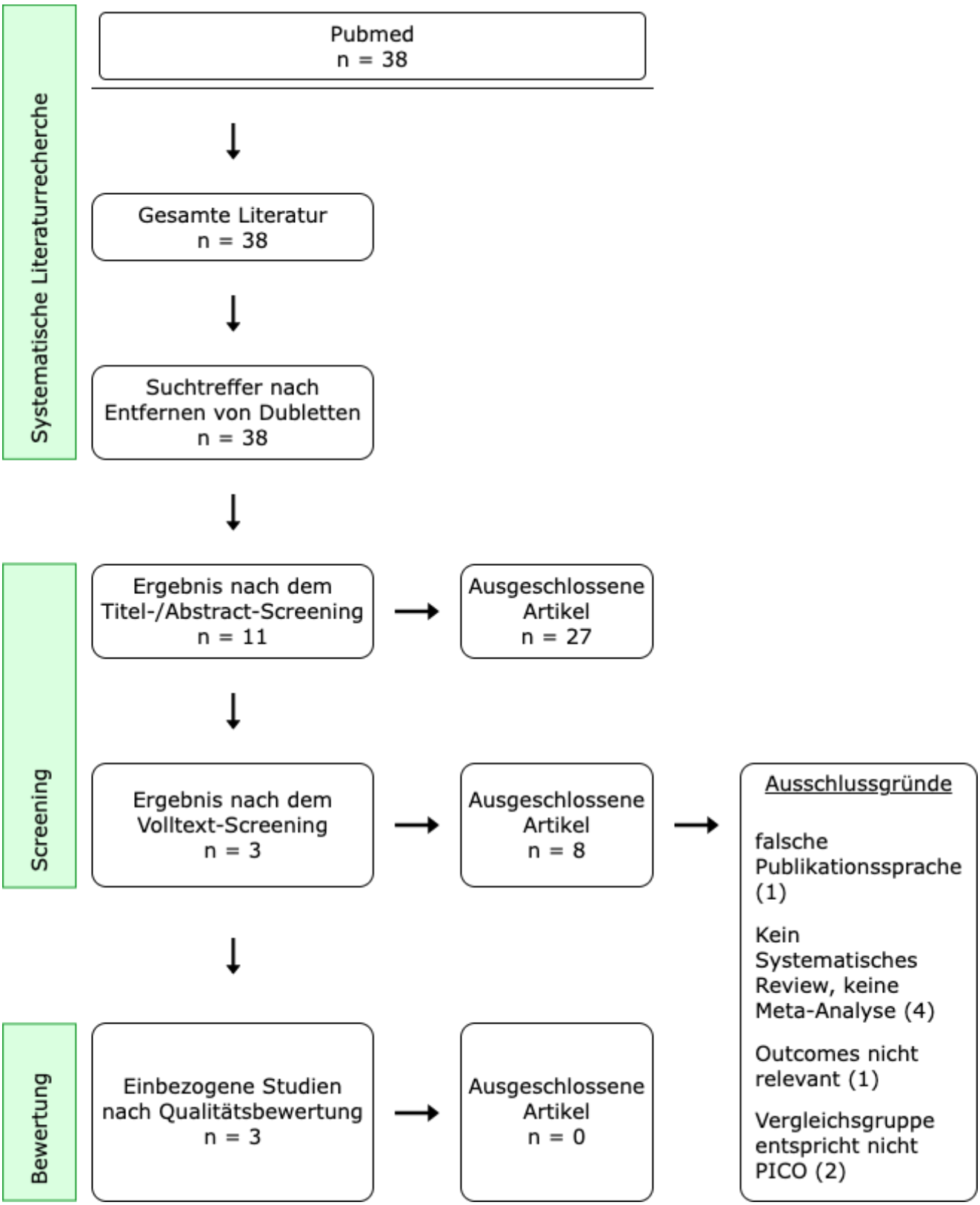
#5	**"Bile acid synthesis defect, congenital, 1" [Supplementary Concept]** OR "Bile acid synthesis defect, congenital, 1" [tiab] OR 3-beta-hydroxy-delta-5-C27-steroid oxidoreductase deficiency[tiab] OR 3-Beta-Hydroxy-Delta-5-C27-Steroid Oxidoreductase, Deficiency Of[tiab] OR Congenital Bile Acid Synthesis Defect[tiab] OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 4[tiab] OR PFIC4 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 4[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 4[tiab] OR Bile acid synthesis defects[tiab] OR Bile acid synthesis defect*[tiab] OR Bile acid synthesis disorder*[tiab]	297
#6	disorder of bilirubin metabolism[tiab] OR bilirubin metabolic disorder*[tiab] OR genetic cholestatic syndrome*[tiab] OR Hereditary cholestasis[tiab]	53
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	2.419
Intervention		
#8	**Carcinoma, Hepatocellular[Mesh]** OR Carcinomas, Hepatocellular[tiab] OR Hepatocellular Carcinomas[tiab] OR Liver Cell Carcinoma, Adult[tiab] OR Liver Cancer, Adult[tiab] OR Adult Liver Cancer[tiab] OR Adult Liver Cancers[tiab] OR Cancer, Adult Liver[tiab] OR Cancers, Adult Liver[tiab] OR Liver Cancers, Adult[tiab] OR Liver Cell Carcinoma[tiab] OR Carcinoma, Liver Cell[tiab] OR Carcinomas, Liver Cell[tiab] OR Cell Carcinoma, Liver[tiab] OR Cell Carcinomas, Liver[tiab] OR Liver Cell Carcinomas[tiab] OR Hepatocellular Carcinoma[tiab] OR Hepatoma[tiab] OR Hepatomas[tiab]	179.864
#9	**"Cholangiocarcinoma"[Mesh]** OR Cholangiocarcinomas[tiab] OR Cholangiocellular Carcinoma[tiab] OR Carcinoma, Cholangiocellular[tiab] OR Carcinomas, Cholangiocellular[tiab] OR Cholangiocellular Carcinomas[tiab] OR Extrahepatic Cholangiocarcinoma[tiab] OR Cholangiocarcinoma, Extrahepatic[tiab] OR Cholangiocarcinomas, Extrahepatic[tiab] OR Extrahepatic Cholangiocarcinomas[tiab] OR Intrahepatic Cholangiocarcinoma[tiab] OR Cholangiocarcinoma, Intrahepatic[tiab] OR Cholangiocarcinomas, Intrahepatic[tiab] OR Intrahepatic Cholangiocarcinomas[tiab]	17.404
#10	#8 OR #9	193.625
#11	#7 AND #10	110
Filter		
#12	Abstract available, Deutsch und Englisch	95
#13	03/2023 - today	**12**


Systematische Literaturrecherche
Pubmed
n = 12
Gesamte Literatur
n = 12
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 12
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 1
Ausgeschlossene Artikel
n = 11
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 1
Ausgeschlossene Artikel
n = 0
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 1
Ausgeschlossene Artikel
n = 0

PICO 15: AG 3 + 5

Pubmed (16.01.2025)

Population		
#1	**"Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy" [Supplementary Concept]** OR Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy[tiab] OR Recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy[tiab] OR Pregnancy related cholestasis[tiab] OR Pregnancy-Related Cholestasis[tiab] OR Cholestasis, Pregnancy-Related[tiab] OR Obstetric Cholestasis[tiab] OR Cholestasis, intrahepatic of pregnancy[tiab] OR Cholestasis, Intrahepatic, Of Pregnancy[tiab] OR Familial intrahepatic cholestasis of pregnancy[tiab] OR Familial recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy[tiab]	1.795
Intervention		
#2	**Ursodeoxycholic Acid[Mesh]** OR Ursodeoxycholic Acid[tiab] OR Acid, Ursodeoxycholic[tiab] OR Ursacholic Acid[tiab] OR Acid, Ursacholic[tiab] OR Ursodiol[tiab] OR "Deoxyursocholic Acid"[tiab] OR Acid, Deoxyursocholic[tiab] OR Ursolvan[tiab] OR Delursan[tiab] OR Destolit[tiab] OR Sodium Ursodeoxycholate[tiab] OR Ursodeoxycholate, Sodium[tiab] OR Urdox[tiab] OR Urso[tiab] OR Urso Heumann[tiab] OR Ursobilane[tiab] OR Ursochol[tiab] OR Ursofalk[tiab] OR Ursogal[tiab] OR Ursolite[tiab] OR Cholit-Ursan[tiab] OR Cholofalk[tiab] OR UDCA[tiab] OR ursodiol[tiab] OR UDCS[tiab]	7.566
#3	#1 AND #2	382
Filter		
#4	Abstract available, Deutsch und Englisch	319
#5	03/2023 - today	**38**


Systematische Literaturrecherche
Pubmed
n = 38
Gesamte Literatur
n = 38
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 38
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 11
Ausgeschlossene Artikel
n = 27
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 3
Ausgeschlossene Artikel
n = 8
Ausschlussgründe
falsche Publikationssprache (1)
Kein Systematisches Review, keine Meta-Analyse (4)
Outcomes nicht relevant (1)
Vergleichsgruppe entspricht nicht PICO (2)
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 3
Ausgeschlossene Artikel
n = 0

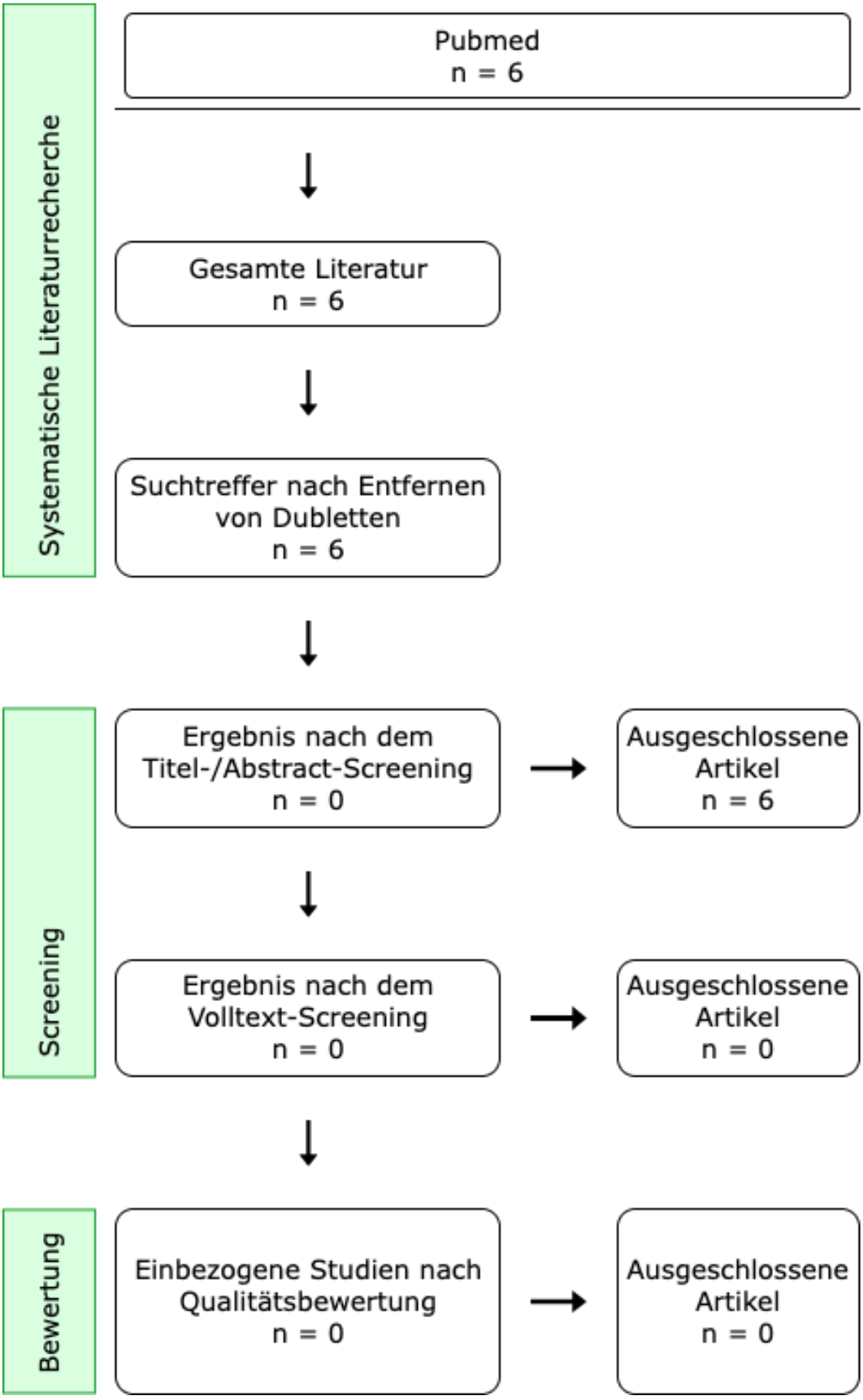
PICO 16: AG 4

Pubmed (16.01.2025)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1 [Supplementary Concept]** OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1[tiab] OR PFIC1[tiab] OR FIC1[tiab] OR Cholestasis, fatal intrahepatic[tiab] OR Byler's disease[tiab] OR PFIC1 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR FIC1 deficiency[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab] OR Byler disease[tiab] OR Summerskill syndrome[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 1[tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 1[tiab]	966
#2	**"Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2" [Supplementary Concept**] OR "Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2"[tiab] OR PFIC2 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 2[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 2[tiab] OR Benign recurrent intrahepatic cholestasis 2 [tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 2[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 2[tiab] OR PFIC2[tiab] OR PFIC 2[tiab] OR progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab]	827
#3	**Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3 [Supplementary Concept]** OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3[tiab] OR MDR3 Deficiency[tiab] OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3[tiab] OR Abcb4-Related Intrahepatic Cholestasis[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, with Elevated Serum Gamma-Glutamyltransferase[tiab] OR PFIC3 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis with elevated serum gamma-glutamyltransferase[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 3[tiab] OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3[tiab] OR Low gamma-GT Familial Intrahepatic Cholestasis[tiab] OR PFIC3[tiab] OR PFIC 3[tiab] OR progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab]	830

#4	**Alagille Syndrome[Mesh]** OR ALGS[tiab] OR Alagille Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille[tiab] OR Alagille's Syndrome[tiab] OR Alagilles Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille's[tiab] OR Alagille-Watson Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille-Watson[tiab] OR Arteriohepatic Dysplasia[tiab] OR Cardiovertebral Syndrome[tiab] OR Syndrome, Cardiovertebral[tiab] OR Arteriohepatic Dysplasia[tiab] OR Dysplasia, Arteriohepatic[tiab] OR Dysplasia, Arteriohepatic[tiab] OR Hepatic Ductular Hypoplasia, Syndromatic[tiab] OR "Hepatofacioneurocardiovertebral Syndrome"[tiab] OR Syndrome, Hepatofacioneurocardiovertebral[tiab] OR Watson Alagille Syndrome[tiab] OR Syndrome, Watson Alagille[tiab] OR Watson Miller Syndrome[tiab] OR Syndrome, Watson Miller[tiab] OR Watson-Miller syndrome[tiab] OR syndrome, Watson-Miller[tiab] OR Alagille Watson Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille Watson[tiab] OR Cholestasis with Peripheral Pulmonary Stenosis[tiab] OR Alagille Syndrome 2[tiab] OR Paucity of Interlobular Bile Ducts[tiab] OR Hepatic Ductular Hypoplasia[tiab] OR Ductular Hypoplasia, Hepatic[tiab] OR Hypoplasia, Hepatic Ductular[tiab] OR Alagille Syndrome 1[tiab]	1.404
#5	**"Bile acid synthesis defect, congenital, 1" [Supplementary Concept]** OR "Bile acid synthesis defect, congenital, 1" [tiab] OR 3-beta-hydroxy-delta-5-C27-steroid oxidoreductase deficiency[tiab] OR 3-Beta-Hydroxy-Delta-5-C27-Steroid Oxidoreductase, Deficiency Of[tiab] OR Congenital Bile Acid Synthesis Defect[tiab] OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 4[tiab] OR PFIC4 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 4[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 4[tiab] OR Bile acid synthesis defects[tiab] OR Bile acid synthesis defect*[tiab] OR Bile acid synthesis disorder*[tiab]	297
#6	disorder of bilirubin metabolism[tiab] OR bilirubin metabolic disorder*[tiab] OR genetic cholestatic syndrome*[tiab] OR Hereditary cholestasis[tiab]	53
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	2.419
Intervention		
#8	**"Elasticity Imaging Techniques"[Mesh]** OR Elasticity Imaging Technique[tiab] OR Imaging Technique, Elasticity[tiab] OR Imaging Techniques, Elasticity[tiab] OR Technique, Elasticity Imaging[tiab] OR Techniques, Elasticity Imaging[tiab] OR Tissue Elasticity Imaging[tiab] OR Elasticity Imaging, Tissue[tiab] OR Elasticity Imagings, Tissue[tiab] OR Imaging, Tissue Elasticity[tiab] OR Imagings, Tissue Elasticity[tiab] OR Tissue Elasticity Imagings[tiab] OR Elastography[tiab] OR Elastographies[tiab] OR Vibro-Acoustography[tiab] OR Vibro Acoustography[tiab] OR Vibro-Acoustographies[tiab] OR Magnetic Resonance Elastography[tiab] OR Elastographies, Magnetic Resonance[tiab] OR Elastography, Magnetic Resonance[tiab] OR Magnetic Resonance Elastographies[tiab] OR Resonance Elastographies, Magnetic[tiab] OR Resonance Elastography, Magnetic[tiab] OR Sonoelastography[tiab] OR Sonoelastographies[tiab] OR Acoustic Radiation Force Impulse Imaging[tiab] OR ARFI Imaging[tiab] OR ARFI Imagings[tiab] OR Imaging, ARFI[tiab] OR Imagings, ARFI[tiab] OR Elastograms[tiab] OR Elastogram[tiab] OR transient elastograph*[tiab] OR shearwave elastograph*[tiab] OR shear wave elastograph*[tiab] OR fibroscan[tiab]	26.248

#9	**"Transaminases"[Mesh]** OR Aminotransferases[tiab] OR Aminotransferase[tiab] OR Transaminase[tiab]	116.565
#10	#8 OR #9	141.311
#11	#7 AND #10	84
Filter		
#12	Abstract available, Deutsch und Englisch	74
#13	03/2023 - today	**6**

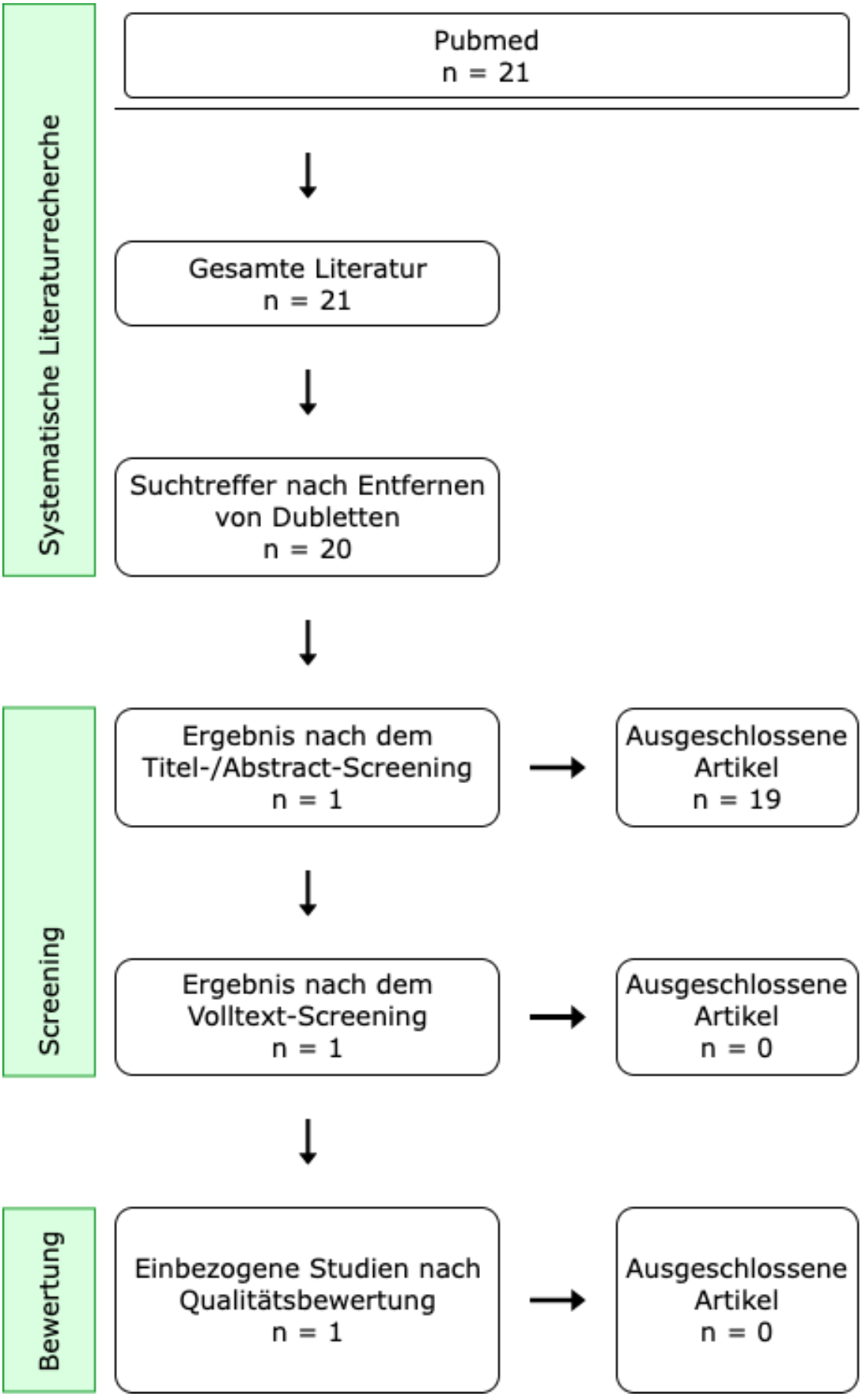

Systematische Literaturrecherche
Pubmed
n = 6
Gesamte Literatur
n = 6
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 6
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 0
Ausgeschlossene Artikel
n = 6
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 0
Ausgeschlossene Artikel
n = 0
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 0
Ausgeschlossene Artikel
n = 0

PICO 17: AG 5

Pubmed (16.01.2025)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1 [Supplementary Concept]** OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1[tiab] OR PFIC1[tiab] OR FIC1[tiab] OR Cholestasis, fatal intrahepatic[tiab] OR Byler's disease[tiab] OR PFIC1 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR FIC1 deficiency[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab] OR Byler disease[tiab] OR Summerskill syndrome[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 1[tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 1[tiab]	966
#2	**"Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2" [Supplementary Concept**] OR "Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2"[tiab] OR PFIC2 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 2[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 2[tiab] OR Benign recurrent intrahepatic cholestasis 2 [tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 2[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 2[tiab] OR PFIC2[tiab] OR PFIC 2[tiab] OR progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab]	827
#3	**Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3 [Supplementary Concept]** OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3[tiab] OR MDR3 Deficiency[tiab] OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3[tiab] OR Abcb4-Related Intrahepatic Cholestasis[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, with Elevated Serum Gamma-Glutamyltransferase[tiab] OR PFIC3 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis with elevated serum gamma-glutamyltransferase[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 3[tiab] OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3[tiab] OR Low gamma-GT Familial Intrahepatic Cholestasis[tiab] OR PFIC3[tiab] OR PFIC 3[tiab] OR progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab]	830

#4	**Alagille Syndrome[Mesh]** OR ALGS[tiab] OR Alagille Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille[tiab] OR Alagille's Syndrome[tiab] OR Alagilles Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille's[tiab] OR Alagille-Watson Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille-Watson[tiab] OR Arteriohepatic Dysplasia[tiab] OR Cardiovertebral Syndrome[tiab] OR Syndrome, Cardiovertebral[tiab] OR Arteriohepatic Dysplasia[tiab] OR Dysplasia, Arteriohepatic[tiab] OR Dysplasia, Arteriohepatic[tiab] OR Hepatic Ductular Hypoplasia, Syndromatic[tiab] OR "Hepatofacioneurocardiovertebral Syndrome"[tiab] OR Syndrome, Hepatofacioneurocardiovertebral[tiab] OR Watson Alagille Syndrome[tiab] OR Syndrome, Watson Alagille[tiab] OR Watson Miller Syndrome[tiab] OR Syndrome, Watson Miller[tiab] OR Watson-Miller syndrome[tiab] OR syndrome, Watson-Miller[tiab] OR Alagille Watson Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille Watson[tiab] OR Cholestasis with Peripheral Pulmonary Stenosis[tiab] OR Alagille Syndrome 2[tiab] OR Paucity of Interlobular Bile Ducts[tiab] OR Hepatic Ductular Hypoplasia[tiab] OR Ductular Hypoplasia, Hepatic[tiab] OR Hypoplasia, Hepatic Ductular[tiab] OR Alagille Syndrome 1[tiab]	1.404
#5	**"Bile acid synthesis defect, congenital, 1" [Supplementary Concept]** OR "Bile acid synthesis defect, congenital, 1" [tiab] OR 3-beta-hydroxy-delta-5-C27-steroid oxidoreductase deficiency[tiab] OR 3-Beta-Hydroxy-Delta-5-C27-Steroid Oxidoreductase, Deficiency Of[tiab] OR Congenital Bile Acid Synthesis Defect[tiab] OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 4[tiab] OR PFIC4 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 4[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 4[tiab] OR Bile acid synthesis defects[tiab] OR Bile acid synthesis defect*[tiab] OR Bile acid synthesis disorder*[tiab]	264
#6	disorder of bilirubin metabolism[tiab] OR bilirubin metabolic disorder*[tiab] OR genetic cholestatic syndrome*[tiab] OR Hereditary cholestasis[tiab]	53
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	2.419
Intervention		
#8	biliary diversion[tiab] OR bile diversion[tiab] OR "**Biliary Tract Surgical Procedures"[Mesh]** OR Biliary Tract Surgical Procedures[tiab] OR Surgical Procedure, Biliary[tiab] OR Surgical Procedures, Biliary[tiab] OR Biliary Tract Surgical Procedure[tiab] OR Surgical Procedure, Biliary Tract[tiab] OR Surgical Procedures, Biliary Tract[tiab] OR Biliary Surgical Procedure[tiab] OR Biliary Surgical Procedures[tiab] OR percutaneous transhepatic biliary drainage[tiab] OR PTCD[tiab] OR PTHC[tiab] OR PTC[tiab] OR biliary drainage[tiab]	71.029
#9	#7 AND #8	193
Filter		
#10	Abstract available, Deutsch und Englisch	175
#11	03/2023 - today	**21**

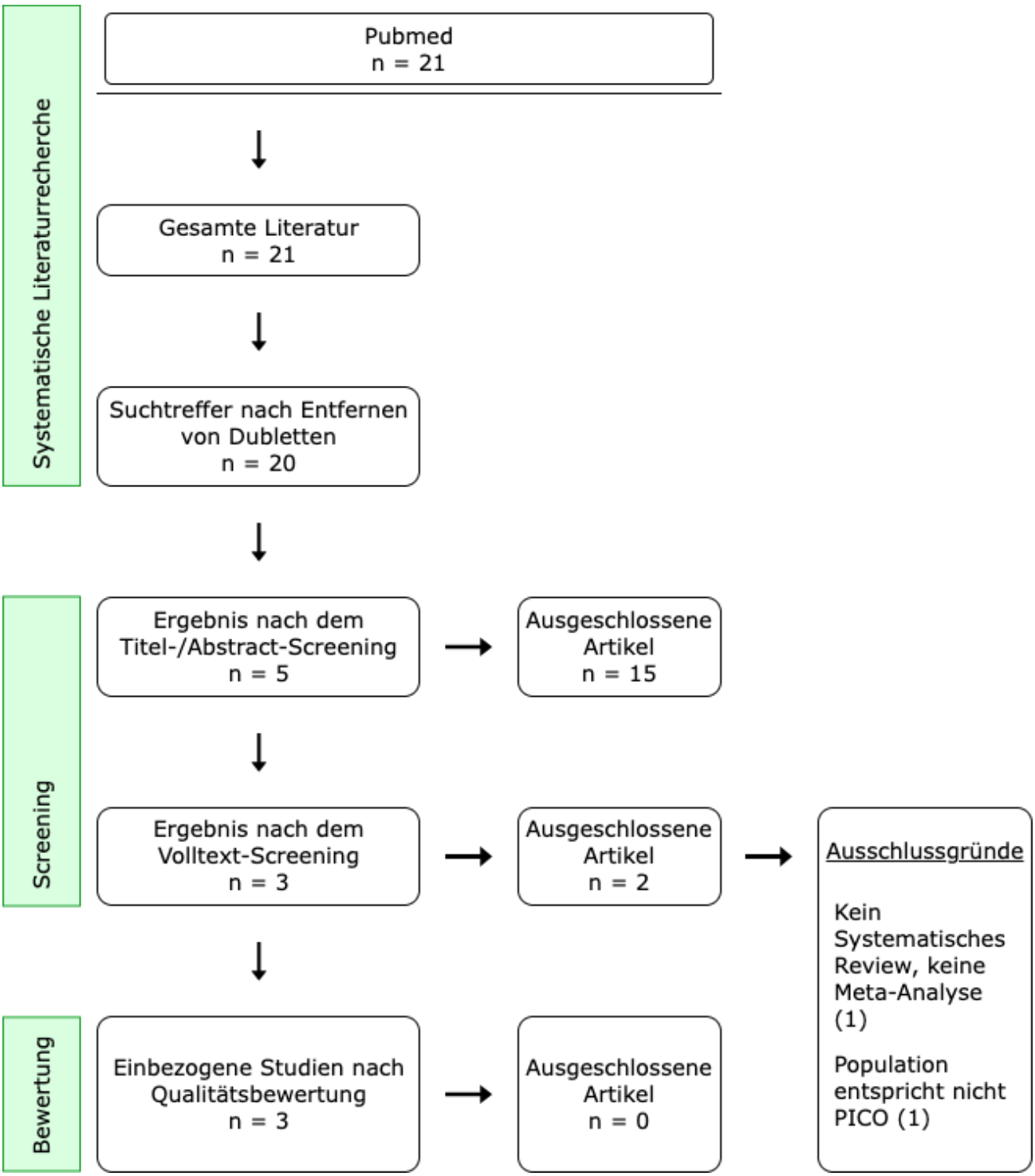

Systematische Literaturrecherche
Pubmed
n = 21
Gesamte Literatur
n = 21
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 20
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 1
Ausgeschlossene Artikel
n = 19
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 1
Ausgeschlossene Artikel
n = 0
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 1
Ausgeschlossene Artikel
n = 0

PICO 18: AG 5

Pubmed (16.01.2025)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1 [Supplementary Concept]** OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1[tiab] OR PFIC1[tiab] OR FIC1[tiab] OR Cholestasis, fatal intrahepatic[tiab] OR Byler's disease[tiab] OR PFIC1 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR FIC1 deficiency[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab] OR Byler disease[tiab] OR Summerskill syndrome[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 1[tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 1[tiab]	966
#2	**"Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2" [Supplementary Concept**] OR "Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2"[tiab] OR PFIC2 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 2[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 2[tiab] OR Benign recurrent intrahepatic cholestasis 2 [tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 2[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 2[tiab] OR PFIC2[tiab] OR PFIC 2[tiab] OR progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab]	827
#3	**Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3 [Supplementary Concept]** OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3[tiab] OR MDR3 Deficiency[tiab] OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3[tiab] OR Abcb4-Related Intrahepatic Cholestasis[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, with Elevated Serum Gamma-Glutamyltransferase[tiab] OR PFIC3 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis with elevated serum gamma-glutamyltransferase[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 3[tiab] OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3[tiab] OR Low gamma-GT Familial Intrahepatic Cholestasis[tiab] OR PFIC3[tiab] OR PFIC 3[tiab] OR progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab]	839
#4	**Alagille Syndrome[Mesh]** OR ALGS[tiab] OR Alagille Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille[tiab] OR Alagille's Syndrome[tiab] OR Alagilles Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille's[tiab] OR Alagille-Watson Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille-Watson[tiab] OR Arteriohepatic Dysplasia[tiab] OR Cardiovertebral Syndrome[tiab] OR Syndrome, Cardiovertebral[tiab] OR Arteriohepatic Dysplasia[tiab] OR Dysplasia, Arteriohepatic[tiab] OR Dysplasia, Arteriohepatic[tiab] OR Hepatic Ductular Hypoplasia, Syndromatic[tiab] OR "Hepatofacioneurocardiovertebral Syndrome"[tiab] OR Syndrome, Hepatofacioneurocardiovertebral[tiab] OR Watson Alagille Syndrome[tiab] OR Syndrome, Watson Alagille[tiab] OR Watson Miller Syndrome[tiab] OR Syndrome, Watson Miller[tiab] OR Watson-Miller syndrome[tiab] OR syndrome, Watson-Miller[tiab] OR Alagille Watson Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille Watson[tiab] OR Cholestasis with Peripheral Pulmonary Stenosis[tiab] OR Alagille Syndrome 2[tiab] OR Paucity of Interlobular Bile Ducts[tiab] OR Hepatic Ductular Hypoplasia[tiab] OR	1.404

	Ductular Hypoplasia, Hepatic[tiab] OR Hypoplasia, Hepatic Ductular[tiab] OR Alagille Syndrome 1[tiab]	
#5	**"Bile acid synthesis defect, congenital, 1" [Supplementary Concept]** OR "Bile acid synthesis defect, congenital, 1" [tiab] OR 3-beta-hydroxy-delta-5-C27-steroid oxidoreductase deficiency[tiab] OR 3-Beta-Hydroxy-Delta-5-C27-Steroid Oxidoreductase, Deficiency Of[tiab] OR Congenital Bile Acid Synthesis Defect[tiab] OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 4[tiab] OR PFIC4 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 4[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 4[tiab] OR Bile acid synthesis defects[tiab] OR Bile acid synthesis defect*[tiab] OR Bile acid synthesis disorder*[tiab]	297
#6	disorder of bilirubin metabolism[tiab] OR bilirubin metabolic disorder*[tiab] OR genetic cholestatic syndrome*[tiab] OR Hereditary cholestasis[tiab]	53
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	2.419
Intervention		
#8	biliary diversion[tiab] OR bile diversion[tiab] OR "**Biliary Tract Surgical Procedures"[Mesh]** OR Biliary Tract Surgical Procedures[tiab] OR Surgical Procedure, Biliary[tiab] OR Surgical Procedures, Biliary[tiab] OR Biliary Tract Surgical Procedure[tiab] OR Surgical Procedure, Biliary Tract[tiab] OR Surgical Procedures, Biliary Tract[tiab] OR Biliary Surgical Procedure[tiab] OR Biliary Surgical Procedures[tiab] OR percutaneous transhepatic biliary drainage[tiab] OR PTCD[tiab] OR PTHC[tiab] OR PTC[tiab] OR biliary drainage[tiab]	71.029
#9	#7 AND #8	193
Filter		
#10	Abstract available, Deutsch und Englisch	175
#11	03/2023 - today	**21**

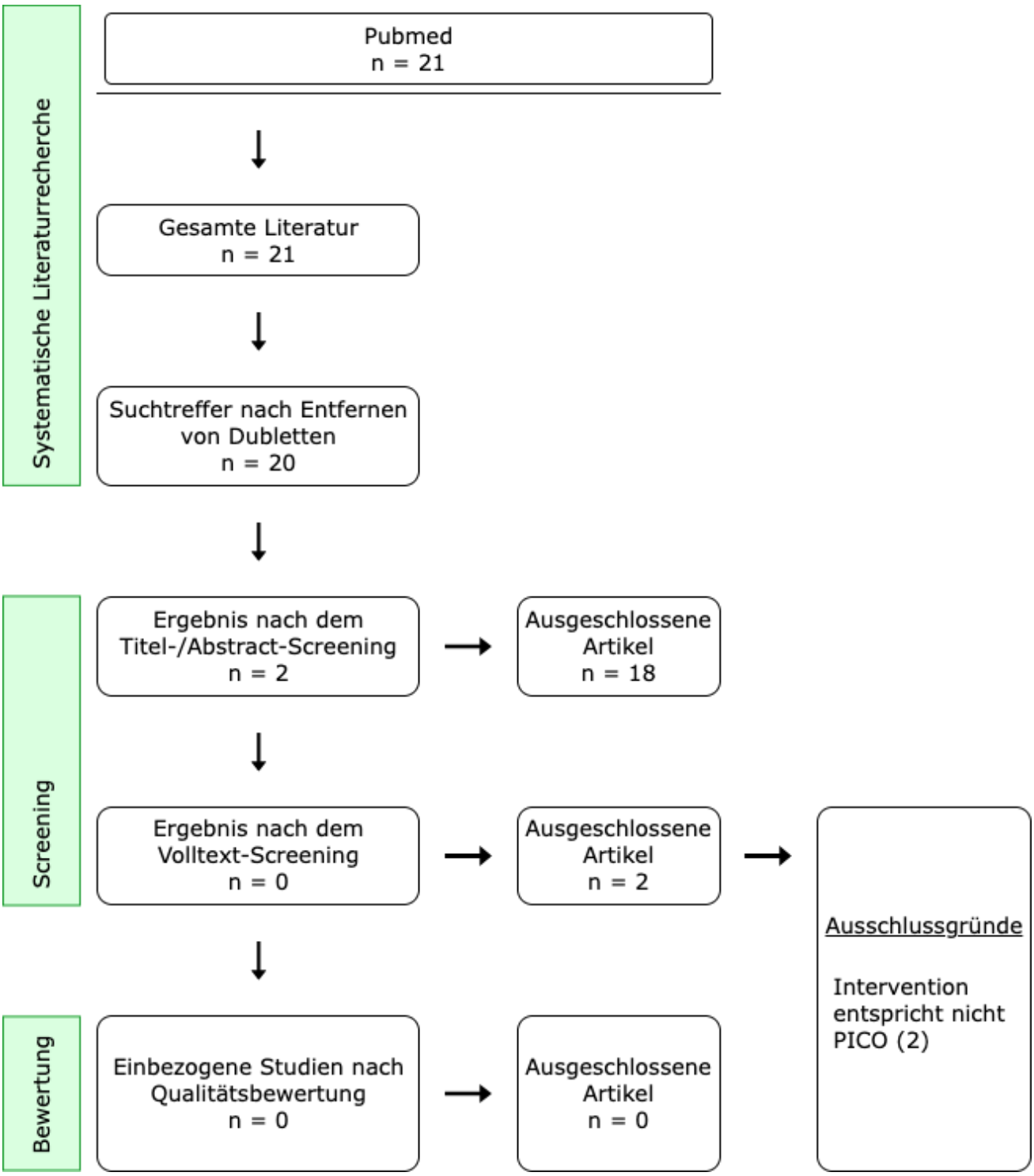

Systematische Literaturrecherche
Pubmed
n = 21
Gesamte Literatur
n = 21
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 20
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 5
Ausgeschlossene Artikel
n = 15
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 3
Ausgeschlossene Artikel
n = 2
Ausschlussgründe
Kein Systematisches Review, keine Meta-Analyse (1)
Population entspricht nicht PICO (1)
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 3
Ausgeschlossene Artikel
n = 0

PICO 19: AG 5

Pubmed (16.01.2025)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	**Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1 [Supplementary Concept]** OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1[tiab] OR PFIC1[tiab] OR FIC1[tiab] OR Cholestasis, fatal intrahepatic[tiab] OR Byler's disease[tiab] OR PFIC1 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR FIC1 deficiency[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab] OR Byler disease[tiab] OR Summerskill syndrome[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 1[tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 1[tiab]	966
#2	**"Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2" [Supplementary Concept**] OR "Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2"[tiab] OR PFIC2 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 2[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 2[tiab] OR Benign recurrent intrahepatic cholestasis 2 [tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 2[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 2[tiab] OR PFIC2[tiab] OR PFIC 2[tiab] OR progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab]	827
#3	**Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3 [Supplementary Concept]** OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3[tiab] OR MDR3 Deficiency[tiab] OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3[tiab] OR Abcb4-Related Intrahepatic Cholestasis[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, with Elevated Serum Gamma-Glutamyltransferase[tiab] OR PFIC3 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis with elevated serum gamma-glutamyltransferase[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 3[tiab] OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3[tiab] OR Low gamma-GT Familial Intrahepatic Cholestasis[tiab] OR PFIC3[tiab] OR PFIC 3[tiab] OR progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab]	830
#4	**Alagille Syndrome[Mesh]** OR ALGS[tiab] OR Alagille Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille[tiab] OR Alagille's Syndrome[tiab] OR Alagilles Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille's[tiab] OR Alagille-Watson Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille-Watson[tiab] OR Arteriohepatic Dysplasia[tiab] OR Cardiovertebral Syndrome[tiab] OR Syndrome, Cardiovertebral[tiab] OR Arteriohepatic Dysplasia[tiab] OR Dysplasia, Arteriohepatic[tiab] OR Dysplasia, Arteriohepatic[tiab] OR Hepatic Ductular Hypoplasia, Syndromatic[tiab] OR "Hepatofacioneurocardiovertebral Syndrome"[tiab] OR Syndrome, Hepatofacioneurocardiovertebral[tiab] OR Watson Alagille Syndrome[tiab] OR Syndrome, Watson Alagille[tiab] OR Watson Miller Syndrome[tiab] OR Syndrome, Watson Miller[tiab] OR Watson-Miller syndrome[tiab] OR syndrome, Watson-Miller[tiab] OR Alagille Watson Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille Watson[tiab] OR Cholestasis with Peripheral Pulmonary Stenosis[tiab] OR Alagille Syndrome 2[tiab] OR Paucity of Interlobular Bile Ducts[tiab] OR Hepatic Ductular Hypoplasia[tiab] OR Ductular Hypoplasia,	1.404

	Hepatic[tiab] OR Hypoplasia, Hepatic Ductular[tiab] OR Alagille Syndrome 1[tiab]	
#5	**"Bile acid synthesis defect, congenital, 1" [Supplementary Concept]** OR "Bile acid synthesis defect, congenital, 1" [tiab] OR 3-beta-hydroxy-delta-5-C27-steroid oxidoreductase deficiency[tiab] OR 3-Beta-Hydroxy-Delta-5-C27-Steroid Oxidoreductase, Deficiency Of[tiab] OR Congenital Bile Acid Synthesis Defect[tiab] OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 4[tiab] OR PFIC4 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 4[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 4[tiab] OR Bile acid synthesis defects[tiab] OR Bile acid synthesis defect*[tiab] OR Bile acid synthesis disorder*[tiab]	297
#6	disorder of bilirubin metabolism[tiab] OR bilirubin metabolic disorder*[tiab] OR genetic cholestatic syndrome*[tiab] OR Hereditary cholestasis[tiab]	53
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	2.419
Intervention		
#8	**"Surgical Stomas"[Mesh]** OR Surgical Stomas[tiab] OR stoma*[tiab]	201.985
#9	biliary diversion[tiab] OR bile diversion[tiab] OR "**Biliary Tract Surgical Procedures"[Mesh]** OR Biliary Tract Surgical Procedures[tiab] OR Surgical Procedure, Biliary[tiab] OR Surgical Procedures, Biliary[tiab] OR Biliary Tract Surgical Procedure[tiab] OR Surgical Procedure, Biliary Tract[tiab] OR Surgical Procedures, Biliary Tract[tiab] OR Biliary Surgical Procedure[tiab] OR Biliary Surgical Procedures[tiab] OR percutaneous transhepatic biliary drainage[tiab] OR PTCD[tiab] OR PTHC[tiab] OR PTC[tiab] OR biliary drainage[tiab]	71.029
#10	#8 OR #9	272.211
#11	#7 AND #10	196
Filter		
#12	Abstract available, Deutsch und Englisch	178
#13	03/2023 - today	**21**


Systematische Literaturrecherche
Pubmed
n = 21
Gesamte Literatur
n = 21
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 20
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 2
Ausgeschlossene Artikel
n = 18
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 0
Ausgeschlossene Artikel
n = 2
Ausschlussgründe
Intervention entspricht nicht PICO (2)
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 0
Ausgeschlossene Artikel
n = 0

3. GRADE Summary of Findings Tabellen

U2025 PICO 1

Population: Alagille syndrome
Intervention: IBAT inhibitor (incl. Comparison of Different dosing strategies) #IBAT, maralixibat, odevixibat
Comparison: Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine OR PLACEBO
Outcome: Itch, Serum bile acids

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed 5 studies for this PICO question, among which a systematic review and meta-analysis by **Muntaha et al. 2022**, as well as four (randomized) trials by **Baumann et al. 2021, Gonzalez et al 2021**, **Shneider et al 2018 and Shneider et al 2022**.
The RCTs are included in the systematic review and meta-analysis by **Muntaha et al. 2022**.
Therefore, we decided to use the review by **Muntaha et al. 2022** as our main source of evidence as it summarizes the relevant studies on this PICO question and only include individual studies for endpoints of interest which are not investigated in the meta-analysis.
The review by **Muntaha et al. 2022** included pediatric Alagille syndrome patients aged 18 years or younger. The study details are shown in the corresponding evidence table.

An Update of the systematic literature review was performed in January 2025. In the process, one new systematic review by **Bufler et al. 2025** was identified. This systematic review reports the epidemiological, clinical, psychosocial and economic aspects in the development of ileal bile acid transporter (IBAT) inhibitors for treatment of patients with the Alagille syndrome (ALGS). The study included most of the already reported trials by **Muntaha et al. 2022**, so we decided to only report the results of any newly mentioned trials. Namely, we identified one RCT by **Ovchinsky et al. 2024**, which we included as our main source of updated evidence. The study details are shown in the respective evidence table.
Additionally, **Bufler et al. 2025** mentioned the results of a recently completed phase 2 study, which was not yet published (RISE trial).

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Itch/Pruritus

- **Muntaha et al. 2022** analyzed the effect of ileal bice acid transporter blockers versus placebo in pediatric Alagille syndrome regarding the endpoint of itch (ItchRo) and included four randomized controlled trials and one non-randomized trial (all of which phase 2 trials) in the meta-analysis.
  Because the majority of the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 1**).
- During the 2025 literature update, one randomized controlled trial by **Ovchinsky et al. 2024** was identified. This phase 3 study evaluated the efficacy and safety of treatment with odevixibat vs. placebo in patients with the Alagille syndrome, including the primary endpoint of mean change in observer-reported outcome (ObsRO) itching score.
  Because the newly included study was a randomized controlled trial, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 1**).
- As specified in the SoF **table 1**, the meta-analysis found a reduced score on the Itch Scale favoring the intervention. This was supported by the findings of the RCT.
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, imprecision, or indirectness.
- The authors of the systematic review did not perform an analysis for publication bias, anyhow we decided not to downgrade for publication bias.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Itch/Pruritus" of Muntaha et al. 2022 (Systematic Review) and Ovchinsky et al. 2024 (RCT) was rated as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

Table 1: Summary of Findings Table PICO 1 IBAT inhibitor vs Placebo – Itch

Author	Quality assessment						No. of patients		Effect		Quality
	No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Intervention	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
Itch											
Muntaha et al. 2022	4 (n = 94)	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	n.s.	n.s.	mean diff MD = −1.873 (95% CI = −2.161, −1.585, p < 0.0001).		HIGH * ⨁⨁⨁⨁
Ovchinsky et al. 2024	1 (n = 52)	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	35	17	mean change odevixibat vs. placebo -0.9 [95% CI -1.4 to -0.3]; p = 0.0024)		HIGH * ⨁⨁⨁⨁
Overall GRADE appraisal							**Other considerations**				**Importance**
Itch Pruritus			Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None				CRITICAL
GRADE			⨁⨁⨁⨁	**HIGH***							

Reference:

Meta-analysis

- Muntaha HST, et al. Ileal Bile Acid Transporter Blockers for Cholestatic Liver Disease in Pediatric Patients with Alagille Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med 2022 Dec 19;11(24):7526.

Included primary studies:

- Baumann U, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021 Sep;45(5):101751.
- Gonzales E, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. Lancet 2021 Oct 30;398(10311):1581-1592.

- Kamath BM, et al. Maralixibat Treatment Response in Alagille Syndrome is Associated with Improved Health-Related Quality of Life. J Pediatr 2023 Jan;252:68-75.e5.
- Shneider BL, et al. Impact of long-term administration of maralixibat on children with cholestasis secondary to Alagille syndrome. Hepatol Commun 2022 Aug;6(8):1922-1933.

RCT

- Ovchinsky, Nadia. Efficacy and safety of odevixibat in patients with Alagille syndrome (ASSERT): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. The lancet. Gastroenterology & hepatology. 9. 2024

Footnotes:

* Three of the included studies from the meta-analysis were randomized controlled trials, the fourth include studies was a non-randomized trial. The newly added study was a randomized controlled study. Since the majority of the included studies are randomized controlled trials, the initial quality was considered to be HIGH.

Endpoint: Serum bile acids:

- **Muntaha et al. 2022** analyzed the effect of ileal bice acid transporter blockers versus placebo in pediatric Alagille syndrome regarding the endpoint of Total bilirubin at end-line compared to baseline and included three randomized controlled trials and one non-randomized trial (all of which phase 2 trials) in the meta-analysis.
  Because the majority of the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 2**).
- During the 2025 literature update, one randomized controlled trial by **Ovchinsky et al. 2024** was identified. This phase 3 study evaluated the efficacy and safety of treatment with odevixibat vs. placebo in patients with the Alagille syndrome, including the key secondary outcome of change in serum bile acid (sBA) concentrations.
  Because the newly included study was a randomized controlled trial, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 2**).
- As specified in the SoF **table 2**, the meta-analysis and the RCT found that serum bile acids were reduced in the intervention group.
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, imprecision or indirectness.
- The authors of the systematic review did not perform an analysis for publication bias, anyhow we decided not to downgrade for publication bias.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Serum bile acids" of Muntaha et al. 2022 (Systematic Review) and Ovchinsky et al. 2024 (RCT) was rated as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

Table 2: Summary of Findings Table PICO 1 IBAT inhibitor vs Placebo – Serum bile acids

Author	Quality assessment						No. of patients		Effect		Quality
	No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Intervention	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
Serum bile acids											
Muntaha et al. 2022	4 (n = 94)	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	n.s.	n.s.	mean diff MD = −75.804 (95% CI = −104.726, −46.881).		HIGH* ⊕⊕⊕⊕
Ovchinsky et al. 2024	1 (n = 52)	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	35	17	mean change odevixibat vs placebo (–113 µmol/L [95% CI –179 to –47]; p=0.0012)		HIGH * ⊕⊕⊕⊕
Overall GRADE appraisal							**Other considerations**				**Importance**
Serum bile acids			Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None				CRITICAL
GRADE			⊕⊕⊕⊕	**HIGH***							

Reference:

Meta-analysis:

- Mutanha HST, et al. Ileal Bile Acid Transporter Blockers for Cholestatic Liver Disease in Pediatric Patients with Alagille Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med 2022 Dec 19;11(24):7526.

Included primary studies:

- Baumann U, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021 Sep;45(5):101751.
- Gonzales E, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. Lancet 2021 Oct 30;398(10311):1581-1592.

- Kamath BM, et al. Maralixibat Treatment Response in Alagille Syndrome is Associated with Improved Health-Related Quality of Life. J Pediatr 2023 Jan;252:68-75.e5.
- Shneider BL, et al. Impact of long-term administration of maralixibat on children with cholestasis secondary to Alagille syndrome. Hepatol Commun 2022 Aug;6(8):1922-1933.

RCT

- Ovchinsky, Nadia. Efficacy and safety of odevixibat in patients with Alagille syndrome (ASSERT): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. The lancet. Gastroenterology & hepatology. 9. 2024

Footnotes:

* Three of the included studies from the meta-analysis were randomized controlled trials, the fourth include studies was a non-randomized trial. The newly added study was a randomized controlled study. Since the majority of the included studies are randomized controlled trials, the initial quality was considered to be HIGH.

Endpoint: Alanine transferase (ALT)

- **Muntaha et al. 2022** analyzed the effect of ileal bice acid transporter blockers versus placebo in pediatric Alagille syndrome regarding the endpoint of alanine transferase (ALT) at end-line compared to baseline and included two randomized controlled trials and one non-randomized trial (all of which phase 2 trials) in the meta-analysis.
  Because the majority of the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 3**).
- As specified in the SoF **table 3**, the meta-analysis found that ALT outcomes were still high in the intervention group, and claim difficulty to draw conclusions.
- Some heterogeneity was observed by the authors but not enough to justify downgrading of evidence: $Z = 2.92$, $\tau^2 = 0$, $I^2 = 41.1\%$.
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, imprecision, or indirectness.
- The authors of the systematic review did not perform an analysis for publication bias, anyhow we decided not to downgrade for publication bias.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Alanine transferase (ALT)" of Muntaha et al. 2022 (Systematic Review) was rated as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

Table 3: Summary of Findings Table PICO 1 IBAT inhibitor vs Placebo – Alanine transferase (ALT)

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Alanine transferase (ALT)												
3 (n = ?)	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	n.s.	n.s.	mean diff MD = 40.306 (95% CI = 13.241, 67.37, p = 0.0035		HIGH * ⊕⊕⊕⊕	CRITICAL

Reference:

Meta-analysis:

- Mutanha HST, et al. Ileal Bile Acid Transporter Blockers for Cholestatic Liver Disease in Pediatric Patients with Alagille Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med 2022 Dec 19;11(24):7526.

Included primary studies:

- Baumann U, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021 Sep;45(5):101751.
- Gonzales E, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. Lancet 2021 Oct 30;398(10311):1581-1592.
- Shneider BL, et al. Impact of long-term administration of maralixibat on children with cholestasis secondary to Alagille syndrome. Hepatol Commun 2022 Aug;6(8):1922-1933.

Footnotes:

* Three of the included studies were randomized controlled trials, the fourth include studies was a non-randomized trial. Since the majority of the included studies are randomized controlled trials, the initial quality was considered to be HIGH.

Endpoint: Total bilirubin

- **Muntaha et al. 2022** analyzed the effect of ileal bice acid transporter blockers versus placebo in pediatric Alagille syndrome regarding the endpoint of Total bilirubin at end-line compared to baseline and included three randomized controlled trials and one non-randomized trial (all of which phase 2 trials) in the meta-analysis.
  Because the majority of the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (**table 4**).
- As specified in the SoF **table 4**, the meta-analysis found that total bilirubin levers were not significantly different between the intervention and comparison group.
- We downgraded once due to serious imprecision, since the true effect could favor either intervention or comparison according to the confidence intervals.
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, or indirectness.
- The authors of the systematic review did not perform an analysis for publication bias, anyhow we decided not to downgrade for publication bias.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Total bilirubin" of Muntaha et al. 2022 (Systematic Review) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 4: Summary of Findings Table PICO 1 IBAT inhibitor vs Placebo –Total bilirubin

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Impor-tance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Total bilirubin												
4 (n = 94)	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Serious[1]	None	n.s.	n.s.	mean diff MD = −0.083 (95% CI −0.935, 0.76)		MODERATE *⊕⊕⊕⊖	CRITICAL

Reference:

Meta-analysis:

- Mutanha HST, et al. Ileal Bile Acid Transporter Blockers for Cholestatic Liver Disease in Pediatric Patients with Alagille Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med 2022 Dec 19;11(24):7526.

Included primary studies:

- Baumann U, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021 Sep;45(5):101751.
- Gonzales E, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. Lancet 2021 Oct 30;398(10311):1581-1592.
- Kamath BM, et al. Maralixibat Treatment Response in Alagille Syndrome is Associated with Improved Health-Related Quality of Life. J Pediatr 2023 Jan;252:68-75.e5.
- Shneider BL, et al. Impact of long-term administration of maralixibat on children with cholestasis secondary to Alagille syndrome. Hepatol Commun 2022 Aug;6(8):1922-1933.

Footnotes:

* Three of the included studies were randomized controlled trials, the fourth include studies was a non-randomized trial. Since the majority of the included studies are randomized controlled trials, the initial quality was considered to be HIGH.

[1] We downgraded once due to serious imprecision, since the true effect could favor either intervention or comparison according to the confidence intervals.

Endpoint: Safety and tolerability

- **Muntaha et al. 2022** analyzed the effect of ileal bice acid transporter blockers versus placebo in pediatric Alagille syndrome regarding the endpoint of alanine transferase (ALT) at end-line compared to baseline and included two randomized controlled trials and one non-randomized trial (all of which phase 2 trials) in the meta-analysis.
- **Ovchinsky et al. 2025** reported odevixibat vs. placebo treatment with the endpoint of alanine transferase (ALT) elevations and other treatment-emergent adverse events, mainly diarrhea, pyrexia, COVID-19, and abdominal pain.
  Because the majority of the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (**table 5**).
- No meta-analysis was carried out for this outcome and the results are described in a narrative manner.
- As specified in the SoF **table 5** no serious adverse events were described in the studies of the meta-analysis. In addition, the authors of the meta-analysis and the RCT describe elevations in ALT, AST or bilirubin but not in consistent patterns. In the RCT, the authors reported treatment-emergent adverse events in a majority of the patients in both treatment and placebo group (74% vs. 71%). In addition, 7 patients (5 in treatment and 2 in placebo) experienced serious adverse events.
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, imprecision, or indirectness.
- The authors of the meta-analysis did not perform an analysis for publication bias, anyhow we decided not to downgrade for publication bias.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Safety and tolerability" of Muntaha et al. 2022 (Systematic Review) and Ovchinsky et al. 2024 (RCT) was rated as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

Table 5: Summary of Findings Table PICO 1 IBAT inhibitor vs Placebo – Safety and tolerability

Authors	Quality assessment						No. of patients		Effect		Quality
	No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Intervention	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
Safety and tolerability											
Muntaha et al. 2022	3 (n = ?)	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	**Gonzales** et al. found predominantly gastrointestinal symptoms with oral maralixibat. Treatment of Alagille syndrome with maralixibat only led to self-limiting mild-tomoderate adverse events. **Baumann** et al. found two patients (33.33%) with Alagille syndrome who received 200 µg/kg of oral odevixibat had elevated ALT/AST levels that were present at baseline and persisted until the end of 4 weeks. Variations in liver enzyme levels were, however, not directly attributed to treatment, and there were no consistent patterns. **Shneider** et al. reported a 15.8% incidence in treatment-emergent adverse events (9 of 57 patients); of these, six of the patients showed a rise in alanine aminotransferase (ALT) or total bilirubin (TB).				HIGH * ⊕⊕⊕⊕
Ovchinsky et al. 2024	1 (n = 52)	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	35	17	- 74% (26/35) odevixibat patients at least one treatment-emergent adverse event vs. 71% (12/17) placebo		HIGH * ⊕⊕⊕⊕

									patients - 7 patients had serious adverse events (14% (5/35) odevixibat vs. 12% (2/17) placebo - no reported treatment-emergent adverse events leading to discontinuation, liver decompensation, or death	
Overall GRADE appraisal							**Other considerations**			**Importance**
Safety and Tolerability			Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None			CRITICAL
GRADE			⊕⊕⊕⊕	**HIGH***						

Reference:

Meta-analysis:

- Mutanha HST, et al. Ileal Bile Acid Transporter Blockers for Cholestatic Liver Disease in Pediatric Patients with Alagille Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med 2022 Dec 19;11(24):7526.

Included primary studies:

- Baumann U, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021 Sep;45(5):101751.
- Gonzales E, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. Lancet 2021 Oct 30;398(10311):1581-1592.
- Shneider BL, et al. Impact of long-term administration of maralixibat on children with cholestasis secondary to Alagille syndrome. Hepatol Commun 2022 Aug;6(8):1922-1933.

RCT

- Ovchinsky, Nadia. Efficacy and safety of odevixibat in patients with Alagille syndrome (ASSERT): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. The lancet. Gastroenterology & hepatology. 9. 2024

Footnotes:
* Three of the included studies from the meta-analysis were randomized controlled trials, the fourth include studies was a non-randomized trial. The newly added study was a randomized controlled study. Since the majority of the included studies are randomized controlled trials, the initial quality was considered to be HIGH.

Endpoint: Pediatric quality of life

- **Muntaha et al. 2022** analyzed the effect of ileal bice acid transporter blockers versus placebo in pediatric Alagille syndrome regarding the endpoint of pediatric quality of life at end-line compared to baseline and included two randomized controlled trials (all of which phase 2 trials) in the meta-analysis.
  Because the majority of the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (**table 6**).
- During the 2025 literature update, one randomized controlled trial by **Ovchinsky et al. 2024** was identified. This phase 3 study evaluated the efficacy and safety of treatment with odevixibat vs. placebo in patients with the Alagille syndrome, including the additional secondary outcome of pediatric Quality of Life (PedsQoL).
  Because the newly included study was a randomized controlled trial, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 6**).
- As specified in the SoF **table 6**, the meta-analysis found that the intervention improves pediatric quality of life.
- We downgraded once due to serious imprecision in **Ovchinsky et al. 2024**, since the results are not significant, and the true effect could favor either intervention or comparison according to the confidence interval. However, we decided not to downgrade the overall GRADE appraisal, since a majority of patients was reported in **Muntaha et al. 2022**.
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, or indirectness.
- The authors of the meta-analysis did not perform an analysis for publication bias, anyhow we decided not to downgrade for publication bias.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Pediatric quality of life" of Muntaha et al. 2022 (Systematic Review) and Ovchinsky et al. 2024 was rated as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

Table 6: Summary of Findings Table PICO 1 IBAT inhibitor vs Placebo – Pediatric quality of life

Author	Quality assessment						No. of patients		Effect		Quality
	No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Intervention	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
Pediatric quality of life											
Muntaha et al. 2022	2 (n = 84)	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	n.s.	n.s.	mean diff MD = 8.321 (95% CI = 3.255, 13.388)		HIGH * ⊕⊕⊕⊕
Ovchinsky et al. 2024	1 (n = 52)	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Serious[1]	35	17	Mean diff. odevixibat vs. placebo 2.8 (95% CI -6.3, 11.9), p = 0.54		MODERATE * ⊕⊕⊕⊖
Overall GRADE appraisal							**Other considerations**				**Importance**
Safety and Tolerability			Not serious	Not serious	Not serious	Not serious[2]	None				CRITICAL
GRADE			⊕⊕⊕⊕	**HIGH***							

Reference:

Meta-analysis:

- Mutanha HST, et al. Ileal Bile Acid Transporter Blockers for Cholestatic Liver Disease in Pediatric Patients with Alagille Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med 2022 Dec 19;11(24):7526.

Included primary studies:

- Kamath BM, et al. Maralixibat Treatment Response in Alagille Syndrome is Associated with Improved Health-Related Quality of Life. J Pediatr 2023 Jan;252:68-75.e5.
- Shneider BL, et al. Impact of long-term administration of maralixibat on children with cholestasis secondary to Alagille syndrome. Hepatol Commun 2022 Aug;6(8):1922-1933.

RCT

- Ovchinsky, Nadia. Efficacy and safety of odevixibat in patients with Alagille syndrome (ASSERT): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. The lancet. Gastroenterology & hepatology. 9. 2024

Footnotes:

* Three of the included studies from the meta-analysis were randomized controlled trials, the fourth include studies was a non-randomized trial. The newly added study was a randomized controlled study. Since the majority of the included studies are randomized controlled trials, the initial quality was considered to be HIGH.

[1] We downgraded once due to serious imprecision, since the results are not significant, and the true effect could favor either intervention or comparison according to the confidence interval.

[2] We decided not to downgrade the overall imprecision, since a Muntaha et al. 2022 reported the outcome in the majority of patients.

U2025 PICO 2 (Keine neue Evidenz)

Population: Alagille syndrome
Intervention: Living donor transplant
Comparison: Deceased donor (cadaveric) liver transplant
Outcome: Survival of transplant

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed 3 studies for this PICO question, all of which are cohort studies by **Akdur et al 2017**, **Arnon et al 2012** and **Arnon et al 2010**.
Arnon et al 2012, as well as **Akdur et al 2018** did not investigate the influence of the type of graft or transplant on our outcomes of interest we refrained from including it in the summary of findings.
Therefore, we decided to only include the cohort study by **Arnon et al 2010** as our main source of evidence for this PICO question.
Arnon et al 2010 included pediatric Alagille syndrome patients (ALGS), as well as patients with biliary atresia (BA) aged 18 years or younger. The study details are shown in the corresponding evidence table.
An update of the systematic literature search was carried out in January 2025. Thereby no new studies were identified for this PICO question.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Survival of transplant.

- **Arnon et al 2010** analyzed the effect of living versus cadaveric sources of liver transplants in pediatric Alagille syndrome patients, as well as biliary atresia patients regarding the endpoint of Survival after liver transplant.
- Because the included study is observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 1**).
- As specified in the SoF **table 1**, the cohort studies found a difference in the graft survival rates for AGs vs BA patients with living donors (AGS = 92.2% vs. 97.6% for BA, p = 0.02). For patients receiving a deceased donor split liver the 30-day graft survival rate (AGS 87.0% vs. 95.0% in BA, p = 0.01) was significantly higher for patients with BA.
- We downgraded once due to serious indirectness, because **Arnon et al 2010** did not present direct comparison between living or deceased donor recipients but rather compared ALGS with BA.
- We downgraded once due to serious risk of bias in the included studies due to 0 points in the comparability domain of the Newcastle-Ottawa Scale.
- No downgrades were performed due to heterogeneity or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Survival of transplant" was rated as VERY LOW (⨁⊖⊖⊖).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 2: Survival of transplant

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Arnon et al. 2010	Serious [1] (NOS 6/9, risk of bias regarding comparability domain)	461 ALGS patients, 3056 BA patients 18 years or younger	Living donors transplant	Deceased donor (cadaveric) liver transplant	Transplant survival rate	Serious [2]	Not stated	**Living donor:** Graft survival rate over first 30 days AGS = 92.2% vs. 97.6% for BA p = 0.02. **Deceased donor:** Graft survival rate over first 30 days AGS 87.0% vs. 95.0% in BA, p = 0.01.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Trans-plant	Serious[1]	Not serious				Serious [2]	Not serious	None

survival rate					
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*			

References:

- Arnon R, et al. Orthotopic liver transplantation for children with Alagille syndrome. Pediatr Transplant 2010 Aug;14(5):622-8.

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 We downgraded once due to serious indirectness, because **Arnon et al 2010** did not present direct comparison between living or deceased donor recipients but rather compared ALGS with BA.

2 We downgraded once due to serious risk of bias in the included studies due to 0 points in the comparability domain of the Newcastle-Ottawa Scale.

U2025 PICO 3

Population: FIC1 deficiency / PFIC type 1 - all patients
Intervention: IBAT inhibitor (incl. Comparison of Different dosing strategies) #IBAT, maralixibat, odevixibat
Comparison: Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo
Outcome: Itch, Serum bile acids

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed 3 studies for this PICO question, one is a randomized controlled trial by **Thompson et al 2022**, as well as two phase two non-randomized open-label studies by **Baumann et al 2021** and **Loomes et al 2022**.
While the randomized controlled trial by **Thompson et al 2022** represents direct evidence for the PICO question, the two non-randomized open-label studies by **Baumann et al 2021** and **Loomes et al 2022** do not have a comparison group other than the pre and post intervention comparison and can therefore be considered indirect evidence.

An update of the systematic literature search was carried out in January 2025. Thereby the studies **Miethke et al. 2024** and **Thompson et al. 2023** were identified. The randomized controlled trial by **Miethke et al. 2024** represents direct evidence for the PICO question, the non-randomized open-label single group trial of **Thompson et al. 2023** does not have a comparison group and can therefore be considered as indirect evidence.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Itch / Pruritus

- **Baumann et al 2021** analyzed the effect of **odevixibat** in pediatric patients with chronic cholestatic disease (including but not limited to PFIC) regarding the endpoint of Pruritus using the VAS-itch, PO-SCORAD itch and the Whitington itch score instrument.
- **Loomes et al 2022** analyzed the effect of **Maralixibat** in pediatric patients with confirmed PFIC1, PFIC2 BSEP diagnosis regarding the endpoint of Pruritus using the ItchRo(Obs) score instrument.
- **Thompson et al 2022** analyzed the effect of **odevixibat** versus **placebo** in pediatric patients with confirmed PFIC1 or PFIC2 diagnosis regarding the endpoint of Pruritus using the ObsRO instrument. In a subgroup analysis for PFIC 1 and PFIC 2 the effect vs placebo was not significant.

During the 2025 literature update the randomized controlled trial of **Miethke et al. 2024** as well as the open-label single group trial of **Thompson et al. 2023** were included in the present analysis.

- **Miethke et al. 2024** analyzed the effect of oral **Maralixibat** versus **placebo** in pediatric (12 months – 18 years) patients with a diagnosis of PFIC regarding the endpoint mean change in average morning ItchRo severity score between baseline and weeks 15-26.
- **Thompson et al. 2023** analyzed the effect of **Odevixibat** in an open-label single arm trial in patients with PFIC. The study is still ongoing and interim results were presented here. They included pediatric patients from the PEDFIC1 trial (see Thompson et al. 2022): Cohort 1 (1a Patients initially treated with Odevixibat in PEDFIC 1, 1b patients treated with placebo in PEDFIC1) as well as new patients of any age: Cohort 2. They analyzed the endpoint pruritus (mean proportion of improved pruritus assessment at the patient level from baseline to week 21-24).

- Because the majority of the included studies are (randomized) controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 1**).
- As specified in the SoF **table 1**, the randomized trial by **Thompson et al 2022** reported improvements in pruritus over 24 weeks in the intervention group compared to the placebo group.
- The non-randomized trial by **Baumann et al 2021** also reported a reduction of pruritus by week 4 after intervention compared to the baseline in a PFIC subgroup analysis for the VAS-Itch, the PO-SCORAD but not the Whitington itch score.
- The non-randomized trial by **Loomes et al 2022** also reported a reduction of pruritus by week 13 after intervention compared to the baseline.
- The randomized controlled trial of **Miethke et al. 2024** reported a significant reduction in morning ItchRO(Obs) score in the maralixibat group in comparison to placebo. Similar reductions in pruritus severity were observed in the subgroup composed of participants with FIC1, MDR3, TJP2, and MYO5B deficiencies.
- The non-randomized trial of Thompson et al. 2023 found for PFIC 1 patients a mean proportion of improved pruritus assessments after 24 weeks of treatment of 24% (SE 10%) in cohort 1A (n = 7) and 15% (SE 7%) in cohort 1B (n = 3). No data were available for cohort 2.

- In conclusion, all of the included studies report favorable effects of IBAT inhibitors in PFIC patients regarding pruritus. The new 2025 evidence also shows favorable effects regarding the improvement of pruritus.
- We did not downgrade due to serious indirectness, even though **Baumann et al 2021, Loomes et al 2022 and Thompson et al. 2023** did not present direct comparison between IBAT inhibitor and either Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo. The reason is that the majority of patients stem from the study by **Thompson et al 2022 and Miethke et al. 2024** which is direct evidence.
- In the previous version of this GRADE assessment, we downgraded due to risk of bias, as two of the three studies showed a risk of bias. Due to the inclusion of the two new studies in the update with a low risk of bias, we have decided to withdraw this downgrade.
- No downgrades were performed due to heterogeneity or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Itch / Pruritus" was rated as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 3: IBAT inhibitor vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo: Itch / Pruritus

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Baumann et al 2021	Serious [1]	13 PFIC patients	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Itch VAS-itch	Serious[2]	Not serious	mean change - 2.7 (range, -5.9 to 0.4);
Baumann et al 2021	Serious [1]	13 PFIC patients	**Odevixibat**	Pre-post comparison	PO-SCORAD itch score	Serious[2]	Not serious	mean change - 2.5 (range, -6 to 0.3)
Baumann et al 2021	Serious [1]	13 PFIC patients	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Whitington Itch score	Serious[2]	Not serious	mean change - 1.1 (range, -3 to 0.1)
Loomes et al 2022	Serious [1]	33 (PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Itch ItchRo(Obs) week 13	Serious[2]	Not serious	mean change −0.8 (95% CI −1.04, −0.53; p < 0.001).
Loomes et al 2022	Serious [1]	6 PFIC1 patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Itch ItchRo(Obs) week 72	Serious[2]	Not serious	Mean change: -0.7 (−1.75, 0.34), p = 0.1I42
Loomes et al 2022	Serious [1]	2 PFIC1 patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Itch ItchRo(Obs) week 240	Serious[2]	Not serious	Mean change: -0.9 (−3.65, 1.79), n = 2, p = 0.144
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Itch ObsRO Model-adjusted (least squares) mean [Standard error]	Not serious	Not serious	**Odevixibat** combined 55% [SE 8] vs. 40 µg/kg per day 58% 120 µg/kg per day 52% **Placebo group** 30% [SE 9] model-adjusted mean diff 25.0% [95% CI 8·5−41·5]; p=0·0038).
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	mean change from baseline to weeks 21 to 24 in ObsRO pruritus score	Not serious	Not serious	**Odevixibat**: −1·11 (SD 1·20) **Placebo:** −0·25 (0·78)
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Proportion of positive pruritus over 24 weeks subgroup	Serious	Not serious	**PFIC 1:** Odevixibat 62 (37 to 84) Placebo 22 (2 to 42)

					analysis mean, (95% CI) estimated			**PFIC 2** Odevixibat 51 (38 to 62) Placebo 30 (17 to 44)
Miethke et al. 2024	Not serious	93 patients with PFIC (all types), 31 patients in the BSEP cohort (included only those with biallelic, non-truncated BSEP deficiency without low or fluctuating serum bile acids or previous biliary surgery) 64 patients in the all PFIC cohort	**Maralixibat**	Placebo	mean change in average morning ItchRO(Obs) severity score between baseline and weeks 15–26	Not serious	Not serious	The difference in least-squares mean change from baseline in morning ItchRO(Obs) score in the maralixibat versus placebo groups was –1·2 (95% CI –1·7 to –0·7; p<0·0001), with a least-squares mean reduction of –1·8 (95% CI –2·2 to –1·4; p<0·0001) in the maralixibat group versus –0·6 (–1·0 to –0·2; p=0·0026) with placebo Similar reductions in pruritus severity were bserved in the subgroup composed of participants with FIC1, MDR3, TJP2, and MYO5B deficiencies.
Thompson et al. 2023	Not serious	69 patients with PFIC (all types) PFIC 1 n = 18 PFIC 2 n = 45 PFIC3 n = 5 Myosin 5B deficiency n = 1	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Proportion of positive pruritus assessments (≥1-point drop from PEDFIC 2 baseline in pruritus on a 0–4 scale or score	Serious[2]	Not serious	PFIC 1 Subgroup analysis The mean (SE) proportion of positive (i.e. improved) pruritus assessments at the patient level during 24 weeks of treatment in PEDFIC 2 was 24% (10%) in cohort 1A (n = 7) and 15% (7%) in cohort 1B (n = 3). No data were available for cohort 2.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Itch Pruritus	Not serious[3]	Not serious				Not serious [4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH*						

References:

- Baumann, U, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021 Sep;45(5):101751.
- Loomes KM, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. Hepatol Commun 2022 Sep;6(9):2379-2390.

- Thompson RJ, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022 Sep;7(9):830-842.
- Miethke, Alexander G. Maralixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis (MARCH-PFIC): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The lancet. Gastroenterology & hepatology. 9. . 2024
- Thompson, Richard J. Interim results from an ongoing, open-label, single-arm trial of odevixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis. JHEP reports : innovation in hepatology. 5. . 2023

Footnotes:
***Because the majority of the included studies are (randomized) controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by and then downgraded based on pre-specified criteria.**
[1] Four domains in the Cochrane risk of bias tool 1 were considered to be of high risk of bias.
[2] The included studies represent indirect evidence in respect to the PICO question due to lacking or wrong comparison.
[3] In the previous version of this GRADE assessment, we downgraded due to risk of bias, as two of the three studies showed a risk of bias. Due to the inclusion of the two new studies in the update with a low risk of bias, we have decided to withdraw this downgrade.
[4] We did not downgrade due to serious indirectness, even though Baumann et al 2021, Loomes et al 2022 and Thompson et al. 2023 did not present direct comparison between IBAT inhibitor and either Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo. The reason is that the majority of patients stem from the study by Thompson et al 2022 and Miethke et al. 2024 which is direct evidence.

Endpoint: Serum bile acids

- **Baumann et al 2021** analyzed the effect of **Odevixibat** in pediatric patients with chronic cholestatic disease (including but not limited to PFIC) regarding the endpoint of serum bile acid change.
- **Loomes et al 2022** analyzed the effect of **Maralixibat** in pediatric patients with confirmed PFIC1, PFIC2 BSEP diagnosis regarding the endpoint of serum bile acid change.
- **Thompson et al 2022** analyzed the effect of **Odevixibat** versus **placebo** in pediatric patients with confirmed PFIC1 or PFIC2 diagnosis regarding the endpoint of serum bile acid change.

During the 2025 literature update the randomized controlled trial of **Miethke et al. 2024** as well as the open-label single group trial of **Thompson et al. 2023** were included in the present analysis.

- **Miethke et al. 2024** analyzed the effect of oral **Maralixibat** versus **placebo** in pediatric (12 months – 18 years) patients with a diagnosis of PFIC regarding the endpoint mean change in total serum bile acids between baseline and the average of weeks 18, 22, and 26.
- **Thompson et al. 2023** analyzed the effect of **Odevixibat** in an open-label single arm trial in patients with PFIC. The study is still ongoing and interim results were presented here. They included pediatric patients from the PEDFIC1 trial (see Thompson et al. 2022): Cohort 1 (1a Patients initially treated with Odevixibat in PEDFIC 1, 1b patients treated with placebo in PEDFIC1) as well as new patients of any age: Cohort 2. They analyzed the endpoint change from baseline to Weeks 22–24 in serum bile acids.

- Because the included studies are (randomized) controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 2**).
- As specified in the SoF **table 2**, the randomized trial by **Thompson et al 2022 r**eported a higher percentage in serum bile response in the intervention group compared to the placebo group. In a subgroup analysis for PFIC 1 and PFIC 2 the effect vs placebo was not significant.
- The non-randomized trial by **Baumann et al 2021** also reported a reduction of serum bile acids by week 4 after intervention compared to the baseline in a PFIC subgroup analysis.
- The non-randomized trial by **Loomes et al 2022** did not observe a significant decrease in serum bile acids at any timepoint after intervention compared to the baseline.
- The randomized controlled trial of **Miethke et al. 2024** reported a significant decrease of serum bile acids for maralixibat versus an increase for placebo. Similar reductions in serum bile acid concentrations were observed in the subgroup composed of participants with FIC1, MDR3, TJP2, and MYO5B deficiencies.
- The non-randomized trial of Thompson et al. 2023 found for PFIC 1 patients in cohort 1a and 1b a reduction of serum bile acids from baseline to weeks 22-24. No data were available for cohort 2.

- <u>In conclusion, four of five of the included studies report favorable effects of IBAT inhibitors in PFIC patients regarding serum bile acid response / reduction, but this effect was not observed in the study of Loomes et al. 2022.</u>

- We did not downgrade due to serious indirectness, even though **Baumann et al 2021, Loomes et al 2022 and Thompson et al. 2023** did not present direct comparison between IBAT inhibitor and either Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo. The reason is that the majority of patients stem from the study by **Thompson et al 2022 and Miethke et al. 2024** which is direct evidence.
- In the previous version of this GRADE assessment, we downgraded due to risk of bias, as two of the three studies showed a risk of bias. Due to the inclusion of the two new studies in the update with a low risk of bias, we have decided to withdraw this downgrade.
- We did not downgrade for heterogeneity, although the effect of IBAT inhibitor administration was not observed in the study by **Loomes et al 2022**. We consider the study by **Thompson et al 2022 and Miethke et al. 2024** to provide the most reliable evidence, which is confirmed by the findings of **Baumann et al 2021 and Thompson et al. 2023.** While the reports by **Loomes et al 2022** do not directly confirm these other findings, no opposite effect was observed by the intervention.
- No downgrades were performed due to heterogeneity or imprecision.

Following the approach of the GRADE Working Group, the quality of evidence for the endpoint "Serum bile acids" was rated as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 3: IBAT inhibitor vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo: Serum bile acids.

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Baumann et al 2021	Serious [1]	Overall population (PFIC; BSEP, MD3) n = 20	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acids after 4 weeks	Serious[2]	Not serious	mean change - 123.1 mmol/L (range, -394 to 15)
Baumann et al 2021	Serious [1]	13 PFIC patients	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acids after 4 weeks	Serious[2]	Not serious	mean change -165.1 mmol/L (range, -394 to -1.2)
Baumann et al 2021	Serious [1]	Overall population n = 20	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acids after 4 weeks	Serious[2]	Not serious	Mean (SEM) % per dose: 10 mmg/kg (n = 4): -31 30 mmg/kg (n = 6): -56 60 mmg/kg (n = 4): -63 100 mmg/kg (n = 6): -48 200 mmg/kg: (n = 4): -51
Loomes et al 2022	Serious [1]	33 (PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 13	Serious[2]	Not serious	mean change −16.9µmol/L [95% CI 74.830, 41.070; p = 0.884]
Loomes et al 2022	Serious [1]	6 PFIC1 patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 72	Serious[2]	Not serious	Mean change: +22.5 (−82.34, 127.28) n = 6, p = 0.605
Loomes et al 2022	Serious [1]	4 PFIC1 patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 240	Serious[2]	Not serious	Mean change: - 17.6 (−106.10, 70.97), n = 4, p = 0.573
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Serum bile acid response	Not serious	Not serious	**Odevixibat** combined 14/42 [33%], p = 0·0030 40 µg/kg per day: 10, p = 0·0006 120 µg/kg per day: 4 , p= 0·035 **Placebo group** 0/20 [SE 9] model-adjusted mean difference 30.7% [95% CI 12.6 to 48·8; p=0·0030).

Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Serum bile acid response over 24 weeks subgroup	Not serious	Not serious	**PFIC 1:** Odevixibat 17 (3 to 48) Placebo 0 (0 to 53) **PFIC 2** Odevixibat 40 (22 to 60) Placebo 30 (17 to 44)
Miethke et al. 2024	Not serious	93 patients with PFIC (all types), 31 patients in the BSEP cohort (included only those with biallelic, non-truncated BSEP deficiency without low or fluctuating serum bile acids or previous biliary surgery) 64 patients in the all PFIC cohort	**Maralixibat**	Placebo	Mean change in total serum bile acids between baseline and the average of weeks 18, 22, and 26	Not serious	Not serious	In the all-PFIC cohort, there was a significant difference in least-squares mean change from baseline in serum bile acid concentrations between groups (–160 µmol/L [–221 to –100]; p<0·0001; figure 2B), with a least-squares mean reduction of –157 µmol/L (–200 to –115; p<0·0001) for maralixibat versus an increase of 3 µmol/L (–42 to 48; p=0·90) for placebo. Similar reductions in serum bile acid concentrations were observed in the subgroup composed of participants with FIC1, MDR3, TJP2, and MYO5B deficiencies.
Thompson et al. 2023	Not serious	69 patients with PFIC (all types) PFIC 1 n = 18 PFIC 2 n = 45 PFIC3 n = 5 Myosin 5B deficiency n = 1	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Change from baseline to Weeks 22–24 in serum bile acids (sBAs)	Serious[2]	Not serious	PFIC 1 Sub-analysis For patients in cohort 1A, the mean (SE) change in serum bile acids from PEDFIC 1 baseline to Weeks 22–24 in PEDFIC 2 (n = 5) was -27 µmol/L (14 µmol/L) For patients in cohort 1B with available data at Weeks 22–24 (n = 3) mean (SE) changes from baseline in these patients were -82 µmol/L (31 µmol/L).

								No data were available for cohort 2.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Serum bile acids	Not serious[3]	Not serious				Not serious[4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH*						

References:

- Baumann, U, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021 Sep;45(5):101751.
- Loomes KM, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. Hepatol Commun 2022 Sep;6(9):2379-2390.
- Thompson RJ, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022 Sep;7(9):830-842.
- Miethke, Alexander G. Maralixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis (MARCH-PFIC): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The lancet. Gastroenterology & hepatology. 9. . 2024
- Thompson, Richard J. Interim results from an ongoing, open-label, single-arm trial of odevixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis. JHEP reports : innovation in hepatology. 5. . 2023

Footnotes:

***Because the majority of the included studies are (randomized) controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] Four domains in the Cochrane risk of bias tool 1 were considered to be of high risk of bias.

[2] The included studies represent indirect evidence in respect to the PICO question due to lacking or wrong comparison.

[3] In the previous version of this GRADE assessment, we downgraded due to risk of bias, as two of the three studies showed a risk of bias. Due to the inclusion of the two new studies in the update with a low risk of bias, we have decided to withdraw this downgrade.

[4] We did not downgrade due to serious indirectness, even though Baumann et al 2021, Loomes et al 2022 and Thompson et al. 2023 did not present direct comparison between IBAT inhibitor and either Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo. The reason is that the majority of patients stem from the study by Thompson et al 2022 and Miethke et al. 2024 which is direct evidence.

Endpoint: Adverse events

- **Baumann et al 2021** analyzed the effect of **Odevixibat** in pediatric patients with chronic cholestatic disease (including but not limited to PFIC) regarding the endpoint of adverse events and serious adverse events.
- **Loomes et al 2022** analyzed the effect of **Maralixibat** in pediatric patients with confirmed PFIC1, PFIC2 or BSEP diagnosis regarding the endpoint of adverse events, serious adverse events and treatment-emergent adverse events (TEAE.), as well as serious TEAEs.
- **Thompson et al 2022** analyzed the effect of **Odevixibat** versus **placebo** in pediatric patients with confirmed PFIC1 or PFIC2 diagnosis regarding the endpoint of TEAE. and serious TEAE.

During the 2025 literature update the randomized controlled trial of **Miethke et al. 2024** as well as the open-label single group trial of **Thompson et al. 2023** were included in the present analysis.

- **Miethke et al. 2024** analyzed the effect of oral **Maralixibat** versus **placebo** in pediatric (12 months – 18 years) patients with a diagnosis of PFIC regarding the endpoint of TEAE and serious TEAE.
- **Thompson et al. 2023** analyzed the effect of **Odevixibat** in an open-label single arm trial in patients with PFIC. The study is still ongoing, and interim results were presented here. They included pediatric patients from the PEDFIC1 trial (see Thompson et al. 2022): Cohort 1 (1a Patients initially treated with Odevixibat in PEDFIC 1, 1b patients treated with placebo in PEDFIC1) as well as new patients of any age: Cohort 2. They analyzed the endpoint of TEAE and serious TEAE.

- Because the included studies are (randomized) controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 3**).
- As specified in the SoF **table 3** in a narrative manner, the randomized trial by **Thompson et al 2022 r**eported a similar rate of TAEAs between treatment groups regardless of dose and placebo group. Serious TEAEs occurred infrequently and more often in the placebo group.
- The non-randomized trial by **Baumann et al 2021** rate of AEs that is comparable to that by the study authors of **Thompson et al 2022** and the author's claim that AEs were considered to be mild, transient and unrelated to treatment. Serious adverse events were rare and occurred in the 100mg/kg cohort but were considered unrelated to the treatment.
- The non-randomized trial by **Loomes et al 2022** reports 8 patients discontinuing Maralixibat treatment due to adverse events resulting in non-serious increases in bilirubin, pancreatitis, pruritus, hepatic mass, and decreased vitamin E.
  15 patients had serious TEAEs reported during the study, of which abdominal pain, diarrhea, and gastroenteritis were the only SAEs reported in at least 1 patient
- The randomized controlled trial of **Miethke et al. 2024** reported in the overall analyses (no separate analysis for PFIC1 was provided) that the most common adverse event was diarrhoea (57% maralixibat vs 20% placebo; all mild or moderate and mostly transient). The proportion of participants with severe TEAE was similar between treatment groups (five (11%) participants with serious TEAE in the maralixibat group (idiopathic pneumonia syndrome; blood bilirubin increased and cholelithiasis; pneumonia, urinary tract infection and constipation; cholestasis

and cholangitis; and urinary tract infection) versus three (7%) (coagulopathy, vitamin K deficiency and seizure; accidental exposure to product; and viral gastroenteritis) in the placebo group). No treatment-related deaths occurred.

- The non-randomized open-label trial of Thompson et al. 2022 reported that 50 of 69 (72%) patients experienced at least one TEAE. Of these, 45 had mild or moderate TEAEs. Three (4%) patients discontinued as a result of a TEAE (none of which were considered related to odevixibat). Drug-related TEAEs were reported in 20 of 69 (29%) patients. Four of 69 (6%) patients experienced serious TEAEs. All serious AEs were assessed as unrelated to study treatment. No deaths occurred. No analyses were provided for PFIC type.

- In conclusion the RCTs reported similar rates of adverse events between Odevixibat or Maralixibat and placebo.

- In the previous version of this GRADE assessment, we downgraded due to risk of bias, as two of the three studies showed a risk of bias. Due to the inclusion of the two new studies in the update with a low risk of bias, we have decided to withdraw this downgrade.
- We did not downgrade due to serious indirectness, even though **Baumann et al 2021, Loomes et al 2022 and Thompson et al. 2023** did not present direct comparison between IBAT inhibitor and either Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo. The reason is that most patients stem from the study by **Thompson et al 2022** and **Miethke et al. 2024** which is direct evidence.
- No downgrades were performed due to heterogeneity or imprecision.

Following the approach of the GRADE Working Group, the quality of evidence for the endpoint "Adverse events" was rated as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

Table 3: Narrative Summary of Findings PICO 3: BAT inhibitor vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo: Adverse events

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**			
Baumann et al 2021	Serious [1]	Overall population (PFIC; BSEP, MD3) n = 20	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Adverse events	Serious[2]	Not serious	Odevixibat was well tolerated, and all patients completed treatment. Most AEs were mild, transient, and considered unrelated to treatment. Of the 24 patient enrollments, 18 (75%) experienced an AE during the study. AEs reported in >10% of patients were ear infection and pyrexia (n = 3 [12.5%], each), which were considered mild, non-serious, and unrelated to treatment. There were no SAEs considered related to treatment, and 2 SAEs unrelated to odevixibat occurred in the 100 mg/kg cohort (gastroenteritis and influenza).
Loomes et al 2022	Serious [1]	33 (PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Adverse events	Serious[2]	Not serious	Throughout the study, maralixibat was generally safe and well tolerated. All patients experienced ≥ 1 TEAE, with most being mild or moderate in severity (58%) and transient in nature. The most common TEAEs were pyrexia (20 [61%] patients), diarrhea (19 [58%] patients), and cough (18 [55%] patients). Eight patients (1 with FIC1 deficiency, 7 with BSEP deficiency) discontinued maralixibat due to an adverse event during the study (4 due to nonserious events of increases in serum bilirubin; 1 due to a nonserious event of pancreatitis; 1 due to a nonserious event of decreased vitamin E; 1 due to a nonserious event of pruritus; and 1 due to a nonserious event of hepatic mass [reported as a Grade 1 event of liver nodules, resulting in the patient subsequently undergoing liver transplantation]). A total of 15 patients had serious TEAEs reported during the study, of which abdominal pain, diarrhea, and gastroenteritis were the only SAEs reported in

								at least 1 patient (2 patients each). No deaths were reported during the study.
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Adverse events	Not serious	Not serious	Overall, 35 (83%) of the 42 patients receiving odevixibat experienced any TEAE; a similar rate was observed in patients receiving placebo (17 [85%] of 20; table 2). The overall rate of TEAEs was similar between odevixibat dose groups. Most TEAEs were mild or moderate in severity. The most common treatment-emergent adverse events (TEAEs) were diarrhoea or frequent bowel movements (13 [31%] of 42 for odevixibat vs two [10%] of 20 for placebo) and fever (12 [29%] of 42 vs five [25%] of 20); serious TEAEs occurred in three (7%) of 42 odevixibat-treated patients and in five (25%) of 20 placebo-treated patients.
Miethke et al. 2024	Not serious	93 patients with PFIC (all types), 31 patients in the BSEP cohort (included only those with biallelic, non-truncated BSEP deficiency without low or fluctuating serum bile acids or previous biliary surgery) 64 patients in the all PFIC cohort	**Maralixibat**	Placebo	Treatment-emergent AE (TEAE)	Not serious	Not serious	The most common adverse event was diarrhoea (27 [57%] of 47 patients on maralixibat vs nine [20%] of 46 patients on placebo; all mild or moderate and mostly transient). The proportion of participants with severe treatment-emergent adverse events was similar between treatment groups (five (11%) participants with serious treatment-emergent adverse events in the maralixibat group (idiopathic pneumonia syndrome; blood bilirubin increased and cholelithiasis; pneumonia, urinary tract infection and constipation; cholestasis and cholangitis; and urinary tract infection) versus three (7%) (coagulopathy, vitamin K deficiency and seizure; accidental exposure to product; and viral gastroenteritis) in the placebo group). No treatment-related deaths occurred.
Thompson et al. 2023	Not serious	69 patients with PFIC (all types) PFIC 1 n = 18	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Treatment-emergent AE (TEAE)	Serious[2]	Not serious	50 of 69 (72%) patients experienced at least one treatment-emergent AE (TEAE).

		PFIC 2 n = 45 PFIC3 n = 5 Myosin 5B deficiency n = 1						Of these, 45 had mild or moderate TEAEs. The most commonly reported TEAEs in PEDFIC 2 at the data cut-off (occurring in ≥10% of patients overall) were upper respiratory tract infection (n = 14, 20%), pyrexia (n = 13, 19%), cough (n = 10 15%), increased blood bilirubin (n = 9, 13%), and diarrhoea (n = 8, 12%). For patients with diarrhoea, all events were mild or moderate in severity. Six patients had diarrhoea events that were deemed unrelated or unlikely related to treatment, and two patients had events that were possibly or definitely related to treatment. Three (4%) patients discontinued as a result of a TEAE (none of which were considered related to odevixibat). Drug-related TEAEs were reported in 20 of 69 (29%) patients. Four of 69 (6%) patients experienced serious TEAEs, including three (16%) in cohort 1B and one (6%) in cohort 2. All serious AEs were assessed as unrelated to study treatment. No deaths occurred.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Not serious[3]	Not serious				Not serious [4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH*						

References:

- Baumann, U, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021 Sep;45(5):101751.
- Loomes KM, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. Hepatol Commun 2022 Sep;6(9):2379-2390.
- Thompson RJ, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022 Sep;7(9):830-842.
- Miethke, Alexander G. Maralixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis (MARCH-PFIC): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The lancet. Gastroenterology & hepatology. 9. . 2024

- Thompson, Richard J. Interim results from an ongoing, open-label, single-arm trial of odevixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis. JHEP reports : innovation in hepatology. 5. . 2023

Footnotes:
***Because the majority of the included studies are (randomized) controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by and then downgraded based on pre-specified criteria.**
[1] Four domains in the Cochrane risk of bias tool 1 were considered to be of high risk of bias.
[2] The included studies represent indirect evidence in respect to the PICO question due to lacking or wrong comparison.
[3] In the previous version of this GRADE assessment, we downgraded due to risk of bias, as two of the three studies showed a risk of bias. Due to the inclusion of the two new studies in the update with a low risk of bias, we have decided to withdraw this downgrade.
[4] We did not downgrade due to serious indirectness, even though Baumann et al 2021, Loomes et al 2022 and Thompson et al. 2023 did not present direct comparison between IBAT inhibitor and either Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo. The reason is that the majority of patients stem from the study by Thompson et al 2022 and Miethke et al. 2024 which is direct evidence.

U2025 PICO 4

Population: FIC1 deficiency / PFIC type 1 - all patients
Intervention: Surgical biliary diversion
Comparison: Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine
Outcome: Itch, Serum bile acids, survival with native liver

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed 18 studies for this PICO question, among which three systematic review and meta-analysis by **Bolia et al. 2022**, **Verkade et al 2020** and **Davis et al 2009**.
In addition, 16 cohort studies were identified, most of which retrospective, by **Arnell et al 2008, Arnell et al 2010, Bjornland et al 2020, Bull et al 2018, Erginel et al 2018, Foroutan et al 2020, Halaweish et al 2010, Kaliciski et al 2003, Jankowska et al 2014, Jankowska et al 2016, Li et al 2021, Lemoine et al 2017, Melter et al 2000, Ramachandran et al 2014, Schukfeh et al 2012, Yang et al 2009.**
In addition, a cohort study was submitted by guideline expert working members by **van Wessel et al 2021**.
After evaluating the systematic reviews and meta-analysis we considered the **Bolia et al. 2022**, although it represents indirect evidence, to be the most recent evidence of the highest quality in comparison to **Verkade et al 2020** and **Davis et al 2009** which contain most of the studies from **Bolia et al. 2022**.
The study by **Bolia et al. 2022** also contains all of the above listed primary studies, with the exception of **Li et al 2021** and **van Wessel et al 2021**, which were published after the final searches of the systematic review and meta-analysis.
Therefore, we decided to use the review by **Bolia et al. 2022** as our main source of evidence as it summarizes the relevant studies on this PICO question and only include the individual studies by **Li et al 2021** and **van Wessel et al 2021** in our narrative synthesis, since they were published after the literature search by **Bolia et al. 2022** was conducted.
The review by **Bolia et al. 2022** included children with PFIC who underwent a biliary diversion procedure (PEBD, IE or PIBD).
The cohort study by **Li et al 2021** included children with PFIC who underwent a cholecystocolostomy.
The cohort study by **van Wessel et al 2021** included children with PFIC who underwent a surgical biliary diversion.
The study details are shown in the corresponding evidence table.

An update of the systematic literature search was carried out in January 2025. Thereby the studies of Nasr El-Din et al 2023 as well as Sahloul et al. 2023 were identified.

The prospective cohort study of Nasr El-Din et al. 2023 included 5 patients with PFIC and 2 patients with Alagille syndrome, who underwent PEBD.

The retrospective cohort study of Sahloul et al. 2023 described 6 patients with PFIC1 who had undergone Biliary diversion surgery (most of them undergone PEBD).

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Itch/Pruritus

- **Bolia et al. 2022** analyzed the effect of biliary diversion using different methods (PEBD, IE or PIBD) in PFIC patients regarding the endpoint of itch and included 22 studies with 339 children in the meta-analysis. Response in regards to pruritus was observed in 60% of the children with comparable rates for PFIC1 and PFIC2. A subgroup analysis for the type of procedure did not reveal differences in response rate due to overlapping confidence intervals.
- **Li et al 2021** investigated the effect of cholecystocolostomy in PFIC1 and PFIC 2 patients and reported resolution of pruritus in 66% of the cases 12 months after the procedure. No subgroup analysis based on PFIC type was presented.
- **Van Wessel et al 2021** investigated the effect of surgical biliary diversion in children with PFIC1 and included 29 children.
  The authors did not observe a significant difference between pre and post SBD pruritus in the short term.
  In the long-term analysis in half of the included patients reported transient or sustained pruritus improvement.
  In a subgroup analysis the authors report that the complete pruritus relief occurred most often in the PFIC1-C group FIC1-C (n = 4 of 8 [50%]) group.

  During the 2025 literature update the prospective cohort study of Nasr El-Din et al 2023 was additionally included in this analysis.
- Nasr El-Din et al 2023 analyzed the effect of PEBD in 7 patients with PFIC (n = 5) or Alagille Syndrome (AGS) (n = 2) and reported a significant improvement of pruritus after the surgery (decrease of their 5-D score significantly from 24 preoperative (range: 23–25) to 5 (range: 5–7) postoperative). None of the patients required a pruritus medication postoperatively. No sub-group analysis based on PFIC type was performed. Furthermore, no separate analyses for PFIC and AGS patients were provided.
- In summary, the available evidence suggests that biliary diversion has a beneficial effect on pruritus observed by **Bolia et al. 2022** in 60% of the patients, which is comparable to the rate of pruritus resolution by cholecystocolostomy reported by **Li et al 2021.** Furthermore, the new evidence of Nasr El-Din et al. 2023 from the 2025 update also supports the beneficial effect on pruritus. **Van Wessel et al 2021** do not report similar effects of surgical biliary diversion on pruritus resolve in the short term, but pruritus improvement in the long-term.
  Nevertheless, the overall evidence, also taking the sample sizes into consideration, points towards toward resolve / improvement of pruritus by biliary diversion techniques.

- Because all of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
- See **table 1** for the systematic review and meta-analysis of **Bolia et al. 2022**, and **table 2** for the observational studies by **Li et al 2021, van Wessel et al 2021 and Nasr El-Din et al 2023.**
- We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.
- While we observed some risk of bias in the included study by **Li et al 2021 as well as Nasr El-Din et al 2023**, we chose not to downgrade due to the small number of participants provided in comparison to the other studies.

- No downgrades were performed due heterogeneity or imprecision.
- The authors of the systematic review did not perform an analysis for publication bias, nonetheless we decided not to downgrade for publication bias.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence (systematic review + single studies) for the for the endpoint “Itch/Pruritus” was rated as VERY LOW (⨁⊖⊖⊖).

Table 1: Summary of Findings Table PICO 4 Surgical biliary diversion vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Itch (pruritus resolvement)

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Control				
Pruritus resolvement												
22 (n = 339)	Observational	Not serious	Not serious	Serious[1]	Not serious	None	n.s.	n.s.	Overall 202/339 (59.5%) PFIC1 21/35 (60%) PFIC2 24/ 42 (57.1%).		VERY LOW * ⨁⊖⊖⊖	CRITICAL

Reference:

Meta-analysis:

- Bolia R, et al. Biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2022 Feb;16(2):163-172.

Included primary studies:

- Arnell H, et al. Follow-up in children with progressive familial intrahepatic cholestasis after partial external biliary diversion. J Pediatr Gastroenterol Nutr . 2010 Oct;51(4):494-9.
- Arnell H, et al. Preoperative observations and short-term outcome after partial external biliary diversion in 13 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2008 Jul;43(7):1312-20.
- Bjørnland K, et al. Partial Biliary Diversion May Promote Long-Term Relief of Pruritus and Native Liver Survival in Children with Cholestatic Liver Diseases. Eur J Pediatr Surg 2021 Aug;31(4):341-346.
- Bull LN, et al. Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies. Hepatol Commun 2018 Mar 30;2(5):515-528.
- Erginel B, et al. Long-term outcomes of six patients after partial internal biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2018 Mar;53(3):468-471.
- Foroutan HR, et al. Effects of partial internal biliary diversion on long-term outcomes in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: experience in 44 patients. Pediatr Surg Int . 2020 May;36(5):603-610.
- Halaweish I, et al. Long-term outcome after partial external biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2010 May;45(5):934-7.
- Ismail H, et al. Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: liver transplantation or partial external biliary diversion. Pediatr Transplant 1999 Aug;3(3):219-24.

- Kaliciński, PJ et al. Surgical treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: comparison of partial external biliary diversion and ileal bypass. Eur J Pediatr Surg . 2003 Oct;13(5):307-11.
- Lemoine C, et al. Outcomes following partial external biliary diversion in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2017 Feb;52(2):268-272.
- Melter M, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients. Am J Gastroenterol 2000 Dec;95(12):3522-8.
- Ramachandran P, et al. Outcome of partial internal biliary diversion for intractable pruritus in children with cholestatic liver disease. Pediatr Surg Int 2014 Oct;30(10):1045-9.
- Schukfeh N, et al. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg . 2012 Mar;47(3):501-5.
- Yang H, et al. Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009 Aug;49(2):216-21.

Footnotes:

* Because all of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default.

[1] We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 4: Surgical biliary diversion vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Itch (pruritus resolvement)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Li et al 2021	Serious [1]	41 PFIC children	Cholecystocolostomy	Pre-post comparison	Pruritus resolution	Serious [2]	Not serious	27/41 (66%) had resolution of pruritus at 12-month follow-up with a normal TBA level.
Van Wessel et al 2021	Not serious	29 PFIC children	Surgical biliary diversion	Pre-post comparison	Pruritus "absent" or "present" 2 months -1 year	Serious [2]	Not serious	**Pre** 28/29 patients (97%) **Post** 23/29 patients (79%) (P = 0.13)
Van Wessel et al 2021	Not serious	29 PFIC children	Surgical biliary diversion	Pre-post comparison	Pruritus improvement "no" or "transient", "sustained" long term (n.s. median FU 5.3 years)	Serious [2]	Not serious	11/23 (48%) no improvement 6/23 patients (26%) transient 6/23 patients (26%) sustained Subgroup: sustained or complete relief FIC1-C (n = 4 of 8 [50%]) FIC1-A (n = 1 of 9 [11%]) FIC1-B (n = 1 of 6 [17%]; P = 0.03
Nasr El-Din et al 2023	Serious[1]	5 PFIC patients, 2 AGS patients	Partial external biliary diversion (PEBD)	Pre-post comparison	Pruritus improvement (5-D pruritus score)	Serious [2]	Not serious	All the enrolled patients witnessed the improvement of pruritus, decrease of their 5-D score significantly from 24 (range: 23–25) preoperative to 5 (range: 5–7) throughout the postoperative follow up time (P < 0.001). None of our patients required a pruritus medication postoperatively.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Itch Pruritus	Not serious	Not serious				Serious [2]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- Li, Q, et al. Long-term outcome following cholecystocolostomy in 41 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. Pediatr Surg Int . 2021 Jun;37(6):723-730.
- Van Wessel, DBE, et al. Impact of Genotype, Serum Bile Acids, and Surgical Biliary Diversion on Native Liver Survival in FIC1 Deficiency. Hepatology . 2021 Aug;74(2):892-906.
- Nasr El-Din, Hadeer Mohamed. Evaluation of Clinical Outcomes in Children with Intrahepatic Cholestasis Postpartial External Biliary Diversion: A Single-Center Experience. J Indian Assoc Pediatr Surg 2023;28(4):293-299.

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] We downgraded once due high risk of bias identified using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies, due to 0 stars in comparability domain.

[2] We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in the included study, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.

Endpoint: Serum bile acids:

- **Bolia et al. 2022** analyzed the effect of biliary diversion using different methods (PEBD, IE or PIBD) in PFIC patients regarding the endpoint of improvement in serum bile acid levels and included 13 studies in the meta-analysis. Overall reduction in serum bile acid levels was observed both for PIBD (169.19 (95% CI 98.78 to 239.61 µmol/L, I2 = 81%), PEBD (205.1 (95%CI 1.25 to 409.1) µmol/L) and IE (106 ± 110 to 75.5 ± 92.7 µmol/L). No subgroup analysis was performed regarding PFIC type.
- **Van Wessel et al 2021** investigated the effect of surgical biliary diversion in children with PFIC1 and included 29 children and reported a significant decrease in serum bile acids (230 [125-282] to 74 [11- 177] µmol/L; median 49%) and no differences between PFIC 1 subtypes.

During the 2025 literature update the prospective cohort study of Nasr El-Din et al 2023 as well as the retrospective cohort study of Sahloul et al. 2023 were additionally included in this analysis.

- Nasr El-Din et al 2023 analyzed the effect of PEBD in 7 patients with PFIC (n = 5) or Alagille Syndrome (AGS) (n = 2) and reported that the bile salt level decreased significantly from 154 umol/dl (range: 29.5–216) preoperatively to 80 umol/dl (range: 14–104) postoperatively (P = 0.013). No sub-group analysis based on PFIC type was performed. Furthermore, no separate analyses for PFIC and AGS patients were provided.
- Sahloul et al 2023 investigated the effect of biliary diversion on 6 PFIC1 patients. After biliary diversion, children with PFIC 1 experienced a dramatic decrease in bile acid levels from 173.4 ± 88.19 (range 59.6–261 µmol/L) preoperatively to 72.84 ± 71.66 (range 0.4–308.7 µmol/L) postoperatively, p = 0.0002.
- In summary, the available evidence suggests that biliary diversion has a beneficial effect on serum bile acids as reported by **Bolia et al. 2022, Van Wessel et al 2021**. The new evidence from the 2025 update also supports these findings.

- Because all of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
- See **table 3** for the systematic review and meta-analysis of **Bolia et al. 2022** and **table 4** for the observational study by **van Wessel et al 2021, Nasr El-Din et al. 2023 and Sahloul et al. 2023.**
- We downgraded the level of evidence once due to serious inconsistency, as I^2 values are ≥ 80% for both analyses.
- We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.
- No downgrades were performed due to risk of bias, imprecision or other considerations.
- The authors of the systematic review did not perform an analysis for publication bias, nonetheless we decided not to downgrade for publication bias.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence (systematic review + single studies) for the for the endpoint "Serum bile acids" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 3: Summary of Findings Table PICO 4 Surgical biliary diversion vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Serum bile acid reduction

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Reduction of serum bile acids.												
11 (n = 144)	Observational	Not serious	Serious[1]	Serious[2]	Not serious	None	n.s.	n.s.	**PEBD** 169.19 (95% CI 98.78 to 239.61 µmol/L, I2 = 81%		VERY LOW * ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
2 (n = 30)	Observational	Not serious	Serious[1]	Serious[2]	Not serious	None	n.s.	n.s.	**PIBD** 205.1 (95%CI 1.25 to 409.1) µmol/L I2 = 96%		VERY LOW * ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
1 (n = n.s.)	Observational	Not serious	Not serious	Serious[2]	Not serious	None	n.s.	n.s.	**IE** 106 ± 110 to 75.5 ± 92.7 µmol/L		VERY LOW * ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL

Reference:

Meta-analysis:

- Bolia R, et al. Biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2022 Feb;16(2):163-172.

Included primary studies:

- Arnell H, et al. Follow-up in children with progressive familial intrahepatic cholestasis after partial external biliary diversion. J Pediatr Gastroenterol Nutr . 2010 Oct;51(4):494-9.
- Arnell H, et al. Preoperative observations and short-term outcome after partial external biliary diversion in 13 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2008 Jul;43(7):1312-20.
- Bjørnland K, et al. Partial Biliary Diversion May Promote Long-Term Relief of Pruritus and Native Liver Survival in Children with Cholestatic Liver Diseases. Eur J Pediatr Surg 2021 Aug;31(4):341-346.
- Bull LN, et al. Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies. Hepatol Commun 2018 Mar 30;2(5):515-528.

- Erginel B, et al. Long-term outcomes of six patients after partial internal biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2018 Mar;53(3):468-471.
- Foroutan HR, et al. Effects of partial internal biliary diversion on long-term outcomes in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: experience in 44 patients. Pediatr Surg Int . 2020 May;36(5):603-610.
- Halaweish I, et al. Long-term outcome after partial external biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2010 May;45(5):934-7.
- Ismail H, et al. Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: liver transplantation or partial external biliary diversion. Pediatr Transplant 1999 Aug;3(3):219-24.
- Kaliciński, PJ et al. Surgical treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: comparison of partial external biliary diversion and ileal bypass. Eur J Pediatr Surg . 2003 Oct;13(5):307-11.
- Lemoine C, et al. Outcomes following partial external biliary diversion in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2017 Feb;52(2):268-272.
- Melter M, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients. Am J Gastroenterol 2000 Dec;95(12):3522-8.
- Ramachandran P, et al. Outcome of partial internal biliary diversion for intractable pruritus in children with cholestatic liver disease. Pediatr Surg Int 2014 Oct;30(10):1045-9.
- Schukfeh N, et al. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg . 2012 Mar;47(3):501-5.
- Yang H, et al. Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009 Aug;49(2):216-21.

Footnotes:

* Because all of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default.

[1] We downgraded the level of evidence once due to serious inconsistency, as I^2 values are ≥ 80% for both analyses.

[2] We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.

Table 4: Narrative Summary of Findings PICO 4: Surgical biliary diversion vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Serum bile acids

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Van Wessel et al 2021	Not serious	29 PFIC children	Surgical bilary diversion	Pre-post comparison	Serum bile acid decrease	Serious [1]	Not serious	Decrease in sBAs (230 [125-282] to 74 [11- 177] µmol/L; median 49% decrease; P = 0.005). Subgroup: FIC1-A (81 [7- 191] µmol/L), FIC1-B (74 [12- 296] µmol/L) FIC1-C (44 [4- 136] µmol/L) (P = 0.63).
Nasr El-Din et al 2023	Serious[1]	5 PFIC patients, 2 AGS patients	Partial external biliary diversion (PEBD)	Pre-post comparison	Bile salt level	Serious [2]	Not serious	The bile salt level decreased significantly from 154 umol/dl (range: 29.5–216) to 80 umol/dl (range: 14–104) postoperatively (P = 0.013).
Sahloul et al 2023	Serious[1]	6 patients with PFIC 1, 7 patients with PFIC 2	Biliary diversion (PEBD)	Pre-post comparison	Serum bile acids	Serious [2]	Not serious	After biliary diversion, children with PFIC 1 experienced a dramatic decrease in bile acid levels from 173.4 ± 88.19 (range 59.6–261 µmol/L) preoperatively to 72.84 ± 71.66 (range 0.4–308.7 µmol/L) postoperatively, p = 0.0002. Subsequently, there was both an improvement of liver function and clinical symptoms.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Serum bile acids	Not serious	Not serious				Serious [1]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- Van Wessel, DBE, et al. Impact of Genotype, Serum Bile Acids, and Surgical Biliary Diversion on Native Liver Survival in FIC1 Deficiency. Hepatology. 2021 Aug;74(2):892-906.
- Nasr El-Din, Hadeer Mohamed. Evaluation of Clinical Outcomes in Children with Intrahepatic Cholestasis Postpartial External Biliary Diversion: A Single-Center Experience. J Indian Assoc Pediatr Surg 2023;28(4):293-299.
- Sahloul, Abdulla. Progressive familial intrahepatic cholestasis-outcome and time to transplant after biliary diversion according to genetic subtypes. Front. Surg. 2023. 10:1074229.

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies, due to 0 stars in comparability domain. In the overall assessment no downgrade was performed as the studies included a small number of patients and the remaining studies have no risk of bias.

[2] We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in the included study, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.

Endpoint: Survival with native liver

- **Bolia et al. 2022** analyzed the effect of biliary diversion using different methods (PEBD, IE or PIBD) in PFIC patients regarding the endpoint of need for liver transplantation and included 24 studies with 411 children in the meta-analysis. Overall 27% of children needed liver transplantation until the last follow-up (32.2% (93/288) after PEBD, 10.7% (10/93) after PIBD, and 26.6% (8/30) post IE surgery). Due to minimal overlap of confidence interval, suggesting that children undergoing PIBD had lower need of liver transplantation.
  Children with PFIC type II most commonly underwent a transplant 30/79 [38%], however no data is provided for PFIC1
- **Li et al 2021** investigated the effect of cholecystocolostomy and reported native liver survival rates of 76.5% in PFIC1 (13/17), 69.2% in PFIC2 (9/13), 25% in PFIC3 (1/4).
- **Van Wessel et al 2021** investigated the effect of surgical biliary diversion in children with PFIC1 and included 29 children and estimated a proportion of patients alive with native liver the ages of 5, 10, 15, and 18 years of age was 46%, 58%, 65%, and 74%.

  During the 2025 literature update the retrospective cohort study of Sahloul et al. 2023 were additionally included in this analysis.
- Sahloul et al 2023 investigated the effect of Biliary diversion on 6 PFIC1 patients. Of the 10 children who had PFIC 1, 5 (50%) had liver transplantation. Six (60%) of these children had undergone biliary diversion, and 3 children in that group needed liver transplantation. Liver transplantation was needed in 50% of children with PFIC 1 who had not received biliary diversion. For those 10 children, in which both pre- and postoperative bile acid levels were available for comparison and who underwent BD, the authors found that a drop of bile acid levels below the age-adjusted reference range strongly correlated with native liver survival, independently of the subtype
- In summary, the available evidence on native liver survival seems to suggest that native liver survival after surgical biliary diversion / cholecystocolostomy lies somewhere in the range of 50-75%, depending on age and PFIC subtype, with more reliable data by **Bolia et al. 2022** indicating a proportion on the upper end of that range. The new 2025 evidence also supports these findings and furthermore finds a correlation between a drop of bile acid levels below the age-adjusted reference range with native liver survival.

- Because all of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default
- See **table 5** for the systematic review and meta-analysis of **Bolia et al. 2022**, and **table 6** for the observational studies by **Li et al 2021, Van Wessel et al 2021 and Sahloul et al. 2023.**
- We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.
- While we observed some risk of bias in the included study by **Li et al 2021 and Sahloul et al 2023**, we chose not to downgrade due to the small number of participants provided in comparison to the other studies.
- No downgrades were performed imprecision or other considerations.
- The authors of the systematic review did not perform an analysis for publication bias, nonetheless we decided not to downgrade for publication bias.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence (systematic review + single studies) for the for the endpoint "Survival with native liver" was rated as VERY LOW (⨁⊖⊖⊖).

Table 5: Summary of Findings Table PICO 4 Surgical biliary diversion vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Native liver survival rate

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Need for liver transplantation												
24 (n = 411)	Observational	Not serious	Not serious	Serious[1]	Not serious	None	n.s.	n.s.	Overall 27%, 111/411		VERY LOW * ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
n.s (n = 288)	Observational	Not serious	Not serious	Serious[1]	Not serious	None	n.s.	n.s.	PEBD 32.2% (93/288)		VERY LOW * ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
n.s (n = 93)	Observational	Not serious	Not serious	Serious[1]	Not serious	None	n.s.	n.s.	PIBD 10.7% (10/93)		VERY LOW * ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
n.s (n = 30)	Observational	Not serious	Not serious	Serious[1]	Not serious	None	n.s.	n.s.	IE 26.6% (8/30)		VERY LOW * ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL

Reference:

Meta-analysis:

- Bolia R, et al. Biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2022 Feb;16(2):163-172.

Included primary studies:

- Arnell H, et al. Follow-up in children with progressive familial intrahepatic cholestasis after partial external biliary diversion. J Pediatr Gastroenterol Nutr . 2010 Oct;51(4):494-9.
- Arnell H, et al. Preoperative observations and short-term outcome after partial external biliary diversion in 13 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2008 Jul;43(7):1312-20.
- Bjørnland K, et al. Partial Biliary Diversion May Promote Long-Term Relief of Pruritus and Native Liver Survival in Children with Cholestatic Liver Diseases. Eur J Pediatr Surg 2021 Aug;31(4):341-346.

- Bull LN, et al. Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies. Hepatol Commun 2018 Mar 30;2(5):515-528.
- Erginel B, et al. Long-term outcomes of six patients after partial internal biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2018 Mar;53(3):468-471.
- Foroutan HR, et al. Effects of partial internal biliary diversion on long-term outcomes in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: experience in 44 patients. Pediatr Surg Int . 2020 May;36(5):603-610.
- Halaweish I, et al. Long-term outcome after partial external biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2010 May;45(5):934-7.
- Ismail H, et al. Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: liver transplantation or partial external biliary diversion. Pediatr Transplant 1999 Aug;3(3):219-24.
- Kaliciński, PJ et al. Surgical treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: comparison of partial external biliary diversion and ileal bypass. Eur J Pediatr Surg . 2003 Oct;13(5):307-11.
- Lemoine C, et al. Outcomes following partial external biliary diversion in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2017 Feb;52(2):268-272.
- Melter M, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients. Am J Gastroenterol 2000 Dec;95(12):3522-8.
- Ramachandran P, et al. Outcome of partial internal biliary diversion for intractable pruritus in children with cholestatic liver disease. Pediatr Surg Int 2014 Oct;30(10):1045-9.
- Schukfeh N, et al. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg . 2012 Mar;47(3):501-5.
- Yang H, et al. Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009 Aug;49(2):216-21.

Footnotes:

* Because all of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default.

[1] We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.

Table 6: Narrative Summary of Findings PICO 4: Surgical biliary diversion vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Native liver survival

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Li et al 2021	Serious [1]	41 PFIC children	Cholecystocolostomy	Pre-post comparison	Native liver survival rate	Serious [2]	Not serious	76.5% in PFIC1 (13/17) 69.2% in PFIC2 (9/13) 25% in PFIC3 (1/4)
Li et al 2021	Serious [1]	41 PFIC children	Cholecystocolostomy	Pre-post comparison	Excluding pre-op cirrhosis	Serious [2]	Not serious	81.3% in PFIC1 (13/16) 75% in PFIC2 (9/12) 50% in PFIC3 (1/2)
Li et al 2021	Serious [1]	41 PFIC children	Cholecystocolostomy	Pre-post comparison	Overall non-transplant survival	Serious [2]	Not serious	73.2% (30/41)
Li et al 2021	Serious [1]	41 PFIC children	Cholecystocolostomy	Pre-post comparison	Excluding pre-op cirrhosis	Serious [2]	Not serious	81.1% (30/37)
Van Wessel et al 2021	Not serious	29 PFIC children	Surgical bilary diversion	Pre-post comparison	Estimated proportion of patients alive with native liver	Serious [1]	Not serious	Median follow-up after SBD was 5.3 years. ages of 5, 10, 15, and 18 years 46%, 58%, 65%, and 74%.
Sahloul et al 2023	Serious[1]	6 patients with PFIC 1, 7 patients with PFIC 2	Biliary diversion (PEBD)	Pre-post comparison	Native liver survival	Serious [2]	Not serious	Of the 10 children who had PFIC 1, 5 (50%) had liver transplantation. Six (60%) of these children had undergone biliary diversion, and 3 children in that group needed liver transplantation. Liver transplantation was needed in 50% of children with PFIC 1 who had not

								received biliary diversion. For those 10 children, in which both pre- and postoperative bile acid levels were available for comparison and who underwent BD, we found that a drop of bile acid levels below the age-adjusted reference range strongly correlated with native liver survival, independently of the subtype
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Native liver survival	Not serious	Not serious				Serious [2]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- Li, Q, et al. Long-term outcome following cholecystocolostomy in 41 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. Pediatr Surg Int . 2021 Jun;37(6):723-730.
- Van Wessel, DBE, et al. Impact of Genotype, Serum Bile Acids, and Surgical Biliary Diversion on Native Liver Survival in FIC1 Deficiency. Hepatology . 2021 Aug;74(2):892-906.
- Sahloul, Abdulla. Progressive familial intrahepatic cholestasis-outcome and time to transplant after biliary diversion according to genetic subtypes. Front. Surg. 2023. 10:1074229.

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] We downgraded once due high risk of bias identified using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies, due to 0 stars in comparability domain.

[2] We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in the included study, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.

Endpoint: Adverse events

- **Bolia et al. 2022** analyzed the effect of biliary diversion using different methods (PEBD, IE or PIBD) in PFIC patients regarding the endpoint of complications and included 15 studies with 250 children in the meta-analysis. Overall complications were observed in 31.6% of the children, 38% (57/150) of PEBD cases, 21.8% (19/87) PIBD cases and 23% (3/13) IE cases.
  Complications were significantly more frequent with PEBD than PIBD (38% vs 21.8%, p = 0.02).
- **Li et al 2021** investigated the effect of cholecystocolostomy and reported adverse events regarding medium-term complications including diarrhea in five patients, constipation in five, cholangitis in six, intrahepatic reflux from Y-loop in three and cystic duct stenosis in one.
  Half of the patients had complete resolution of symptoms and while 17% responded initially and had recurrence of pruritus and TBA abnormality and 34% had poor resolution of symptoms.

  During the 2025 literature update the prospective cohort study of Nasr El-Din et al 2023 was additionally included in this analysis.
- Nasr El-Din et al 2023 analyzed the effect of PEBD in 7 patients with PFIC (n = 5) or Alagille Syndrome (AGS) (n = 2) and reported no intra- or postoperative complications. One patient developed stoma relapse, which was corrected surgically.

  Because all of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default
- See **table 7** for the systematic review and meta-analysis of **Bolia et al. 2022**, and **table 8** for the observational study by **Li et al 2021 and Nasr El-Din et al. 2023.**
- We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.
  In addition, the meta-analysis by **Bolia et al. 2022** did not directly report adverse events but rather complications, but we refrained from downgrading any further.
- While we observed some risk of bias in the included study by **Li et al 2021 and Nasr El-Din et al. 2023**
- , we chose not to downgrade due to the small number of participants provided in comparison to the other studies.
- No downgrades were performed imprecision or other considerations.
- The authors of the systematic review did not perform an analysis for publication bias, nonetheless we decided not to downgrade for publication bias.

  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence (systematic review + single studies) for the for the endpoint "Adverse events" was rated as VERY LOW (⨁⊖⊖⊖).

Table 7: Summary of Findings Table PICO 4 Surgical biliary diversion vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Adverse events

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Complications												
15 (n = 250)	Observational	Not serious	Not serious	Serious[1]	Not serious	None	n.s.	n.s.	Overall 79 (31.6%) PEBD 38% (57/150) PIBD 21.8% (19/87) IE 23% (3/13) PEBD vs. PIBD (38% vs 21.8%, p = 0.02).		VERY LOW * ⨁⊖⊖⊖	CRITICAL

Reference:

Meta-analysis:

- Bolia R, et al. Biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2022 Feb;16(2):163-172.

Included primary studies:

- Arnell H, et al. Follow-up in children with progressive familial intrahepatic cholestasis after partial external biliary diversion. J Pediatr Gastroenterol Nutr . 2010 Oct;51(4):494-9.
- Arnell H, et al. Preoperative observations and short-term outcome after partial external biliary diversion in 13 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2008 Jul;43(7):1312-20.
- Bjørnland K, et al. Partial Biliary Diversion May Promote Long-Term Relief of Pruritus and Native Liver Survival in Children with Cholestatic Liver Diseases. Eur J Pediatr Surg 2021 Aug;31(4):341-346.
- Bull LN, et al. Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies. Hepatol Commun 2018 Mar 30;2(5):515-528.
- Erginel B, et al. Long-term outcomes of six patients after partial internal biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2018 Mar;53(3):468-471.

- Foroutan HR, et al. Effects of partial internal biliary diversion on long-term outcomes in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: experience in 44 patients. Pediatr Surg Int . 2020 May;36(5):603-610.
- Halaweish I, et al. Long-term outcome after partial external biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2010 May;45(5):934-7.
- Ismail H, et al. Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: liver transplantation or partial external biliary diversion. Pediatr Transplant 1999 Aug;3(3):219-24.
- Kaliciński, PJ et al. Surgical treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: comparison of partial external biliary diversion and ileal bypass. Eur J Pediatr Surg . 2003 Oct;13(5):307-11.
- Lemoine C, et al. Outcomes following partial external biliary diversion in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2017 Feb;52(2):268-272.
- Melter M, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients. Am J Gastroenterol 2000 Dec;95(12):3522-8.
- Ramachandran P, et al. Outcome of partial internal biliary diversion for intractable pruritus in children with cholestatic liver disease. Pediatr Surg Int 2014 Oct;30(10):1045-9.
- Schukfeh N, et al. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg . 2012 Mar;47(3):501-5.
- Yang H, et al. Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009 Aug;49(2):216-21.

Footnotes:

* Because all of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default.

[1] We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.

Table 8: Narrative Summary of Findings PICO 4: Surgical biliary diversion vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Adverse events

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Li et al 2021	Serious [1]	58 PFIC children	Cholecystocolostomy	Pre-post comparison	Adverse events	Serious [2]	Not serious	Medium-term complications identified include diarrhea in 5 patients, constipation in 5, cholangitis in six, intrahepatic reflux from Y-loop in three and cystic duct stenosis in one. No dehydration, electrolyte derangements or fat-soluble vitamins deficiency was noted.
Li et al 2021	Serious [1]	41 PFIC children	Cholecystocolostomy	Pre-post comparison	Resolution of symptoms	Serious [2]	Not serious	Half of the patients (20/41) had complete resolution of symptoms and remained symptoms free on long-term follow-up, whilst 7 (17%) responded initially with recurrence of pruritus and abnormality of TBA level beyond 12 months and 14 (34%) had poor resolution of symptoms from cholecystocolostomy.
Nasr El-Din et al 2023	Serious[1]	5 PFIC patients, 2 AGS patients	Partial external biliary diversion (PEBD)	Pre-post comparison	Adverse events	Serious [2]	Not serious	Intraoperative complications were not accounted for any of our patients. Considering the early postoperative complications, none of our patients experienced

								surgical site infection or anastomotic leak. Moreover, none of them experienced complications in the form of dehydration, cholangitis, adhesive intestinal obstruction, or skin macerations around the stoma. However, only one patient developed stoma prolapse and bleeding that was corrected surgically by stoma refashioning
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Serious[1]	Not serious				Serious[2]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- Li, Q, et al. Long-term outcome following cholecystocolostomy in 41 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. Pediatr Surg Int. 2021 Jun;37(6):723-730.
- Nasr El-Din, Hadeer Mohamed. Evaluation of Clinical Outcomes in Children with Intrahepatic Cholestasis Postpartial External Biliary Diversion: A Single-Center Experience. J Indian Assoc Pediatr Surg 2023;28(4):293-299.

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] We downgraded once due high risk of bias identified using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies, due to 0 stars in comparability domain.

[2] We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in the included study, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.

U2025 PICO 5

Population: FIC1 deficiency / PFIC type 1 - all patients
Intervention: IBAT inhibitor (incl. Comparison of Different dosing strategies) #IBAT, maralixibat, odevixibat
Comparison: Surgical biliary diversion
Outcome: Itch, Serum bile acids, survival with native liver

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed 4 studies for this PICO question, one is a randomized controlled trial by **Thompson et al 2022**, as well as two phase two non-randomized open-label studies by **Baumann et al 2021** and **Loomes et al 2022** and one case report by **Slavetinsky et al 2020**.
All the included studies represent indirect evidence for the PICO question since no studies directly compares IBAT inhibitors with surgical biliary diversion.
Thompson et al 2022 compared IBAT inhibitors with placebo; the two non-randomized open-label studies by **Baumann et al 2021** and **Loomes et al 2022** do not have a comparison group other than the pre and post intervention comparison.
Due to the availability of randomized controlled trials, although indirect, the case report by **Slavetinsky et al 2020** was not considered for the GRADE summary of findings as it represents the lowest possible evidence.

An update of the systematic literature search was carried out in January 2025. Thereby the studies **Miethke et al. 2024** and **Thompson et al. 2023** were identified. The randomized controlled trial by **Miethke et al. 2024** as well as the non-randomized open-label single group trial of **Thompson et al. 2023** both represent indirect evidence for the PICO question as they do not directly compare IBAT inhibitors with surgical biliary diversion. **Miethke et al. 2024** compares Maralixibat to Placebo and **Thompson et al. 2023** do not have a comparison group other than the pre and post intervention comparison.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Itch / Pruritus

- **Baumann et al 2021** analyzed the effect of **odevixibat** in pediatric patients with chronic cholestatic disease (including but not limited to PFIC) regarding the endpoint of Pruritus using the VAS-itch, PO-SCORAD itch and the Whitington itch score instrument.
- **Loomes et al 2022** analyzed the effect of **Maralixibat** in pediatric patients with confirmed PFIC1, PFIC2 BSEP diagnosis regarding the endpoint of Pruritus using the ItchRo(Obs) score instrument.
- **Thompson et al 2022** analyzed the effect of **odevixibat** versus **placebo** in pediatric patients with confirmed PFIC1 or PFIC2 diagnosis regarding the endpoint of Pruritus using the ObsRO instrument.

During the 2025 literature update the randomized controlled trial of **Miethke et al. 2024** as well as the open-label single group trial of **Thompson et al. 2023** were included in the present analysis.

- **Miethke et al. 2024** analyzed the effect of oral **Maralixibat** versus **placebo** in pediatric (12 months – 18 years) patients with a diagnosis of PFIC regarding the endpoint mean change in average morning ItchRo severity score between baseline and weeks 15-26.
- **Thompson et al. 2023** analyzed the effect of **Odevixibat** in an open-label single arm trial in patients with PFIC. The study is still ongoing, and interim results were presented here. They included pediatric patients from the PEDFIC1 trial (see Thompson et al. 2022): Cohort 1 (1a Patients initially treated with Odevixibat in PEDFIC1, 1b patients treated with placebo in PEDFIC1) as well as new patients of any age: Cohort 2. They analyzed the endpoint pruritus (mean proportion of improved pruritus assessment at the patient level from baseline to week 21-24).

- Because the included studies are (randomized) controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 1**).
- As specified in the SoF **table 1**, the randomized trial by **Thompson et al 2022** reported improvements in pruritus over 24 weeks in the intervention group compared to the placebo group. In a subgroup analysis for PFIC 1 and PFIC 2 the effect vs placebo was not significant.
- The non-randomized trial by **Baumann et al 2021** also reported a reduction of pruritus by week 4 after intervention compared to the baseline in a PFIC subgroup analysis for the VAS-Itch, the PO-SCORAD but not the Whitington itch score.
- The non-randomized trial by **Loomes et al 2022** also reported a reduction of pruritus by week 13 after intervention compared to the baseline.
- The randomized controlled trial of **Miethke et al. 2024** reported a significant reduction in morning ItchRO(Obs) score in the maralixibat group in comparison to placebo. Similar reductions in pruritus severity were observed in the subgroup composed of participants with FIC1, MDR3, TJP2, and MYO5B deficiencies.
- The non-randomized trial of Thompson et al. 2023 found for PFIC 1 patients a mean proportion of improved pruritus assessments after 24 weeks of treatment of 24% (SE 10%) in cohort 1A (n = 7) and 15% (SE 7%) in cohort 1B (n = 3). No data were available for cohort 2.

- In conclusion, all of the included studies report favorable effects of IBAT inhibitors in PFIC patients regarding pruritus. The new 2025 evidence also shows favorable effects regarding the improvement of pruritus.

- We downgraded due to serious indirectness, because **Baumann et al 2021, Loomes et al 2022, Thompson et al 2022 as well as the new studies of Miethke et al. 2024 and Thompson et al. 2023** did not present direct comparison between IBAT inhibitor and surgical biliary diversion.
- In the previous version of this GRADE assessment, we downgraded due to risk of bias, as two of the three studies showed a risk of bias. Due to the inclusion of the two new studies in the update with a low risk of bias, we have decided to withdraw this downgrade.
- No downgrades were performed due to heterogeneity or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Itch / Pruritus" was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 5: IBAT inhibitor vs. Surgical biliary diversion: Itch / Pruritus

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Baumann et al 2021	Serious [1]	13 PFIC patients	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Itch VAS-itch	Serious [2]	Not serious	mean change - 2.7 (range, -5.9 to 0.4);
Baumann et al 2021	Serious [1]	13 PFIC patients	**Odevixibat**	Pre-post comparison	PO-SCORAD itch score	Serious [2]	Not serious	mean change - 2.5 (range, -6 to 0.3)
Baumann et al 2021	Serious [1]	13 PFIC patients	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Whitington Itch score	Serious [2]	Not serious	mean change - 1.1 (range, -3 to 0.1)
Loomes et al 2022	Serious [1]	33 (PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Itch ItchRo(Obs) week 13	Serious [2]	Not serious	mean change −0.8 (95% CI −1.04, −0.53; p < 0.001).
Loomes et al 2022	Serious [1]	6 PFIC1 patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Itch ItchRo(Obs) week 72	Serious [2]	Not serious	Mean change: -0.7 (−1.75, 0.34), p = 0.142
Loomes et al 2022	Serious [1]	2 PFIC1 patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Itch ItchRo(Obs) week 240	Serious [2]	Not serious	Mean change: -0.9 (−3.65, 1.79) p = 0.144
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Itch ObsRO Model-adjusted (least squares) mean [Standard error]	Serious [2]	Not serious	**Odevixibat** combined 55% p = 0·0038 vs. 40 µg/kg per day 58%, p = 0·0032 120 µg/kg per day 52%, p = 0·033 **Placebo group** 30%

								model-adjusted mean diff 25.0% [95% CI 8·5−41·5]; p=0·0038).
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	mean change from baseline to weeks 21 to 24 in ObsRO pruritus score	Serious [2]	Not serious	**Odevixibat**: −1·11 (SD 1·20) **Placebo:** −0·25 (0·78)
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Proportion of positive pruritus over 24 weeks subgroup analysis mean, (95% CI) estimated	Serious [2]	Not serious	**PFIC 1:** Odevixibat 62 (37 to 84) Placebo 22 (2 to 42) **PFIC 2** Odevixibat 51 (38 to 62) Placebo 32 (17 to 44)
Miethke et al. 2024	Not serious	93 patients with PFIC (all types), 31 patients in the BSEP cohort (included only those with biallelic, non-truncated BSEP deficiency without low or fluctuating serum bile acids or previous biliary surgery) 64 patients in the all PFIC cohort	**Maralixibat**	Placebo	mean change in average morning ItchRO(Obs) severity score between baseline and weeks 15–26	Serious[2]	Not serious	The difference in least-squares mean change from baseline in morning ItchRO(Obs) score in the maralixibat versus placebo groups was –1·2 (95% CI –1·7 to –0·7; p<0·0001), with a least-squares mean reduction of –1·8 (95% CI –2·2 to –1·4; p<0·0001) in the maralixibat group versus –0·6 (–1·0 to –0·2; p=0·0026) with placebo Similar reductions in pruritus severity were bserved in the subgroup composed of participants with FIC1, MDR3, TJP2, and MYO5B deficiencies.
Thompson et al. 2023	Not serious	69 patients with PFIC (all types) PFIC 1 n = 18 PFIC 2 n = 45 PFIC3 n = 5 Myosin 5B deficiency n = 1	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Proportion of positive pruritus assessments (≥1-point drop from PEDFIC 2 baseline in pruritus on a 0–4 scale or score	Serious[2]	Not serious	PFIC 1 Subgroup analysis The mean (SE) proportion of positive (i.e. improved) pruritus assessments at the patient level during 24 weeks of treatment in PEDFIC 2 was 24% (10%) in cohort 1A (n = 7) and 15% (7%) in cohort 1B (n = 3). No data were available for cohort 2.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**

Itch Pruritus	Not serious[3]	Not serious	Serious [4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊖	MODERATE*			

References:

- Baumann, U, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021 Sep;45(5):101751.
- Loomes KM, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. Hepatol Commun 2022 Sep;6(9):2379-2390.
- Thompson RJ, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022 Sep;7(9):830-842.
- Miethke, Alexander G. Maralixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis (MARCH-PFIC): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The lancet. Gastroenterology & hepatology. 9. . 2024
- Thompson, Richard J. Interim results from an ongoing, open-label, single-arm trial of odevixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis. JHEP reports : innovation in hepatology. 5. . 2023

Footnotes:

***Because the majority of the included studies are (randomized) controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] Four domains in the Cochrane risk of bias tool 1 were considered to be of high risk of bias.

[2] The included studies represent indirect evidence in respect to the PICO question due to lacking or wrong comparison.

[3] In the previous version of this GRADE assessment, we downgraded due to risk of bias, as two of the three studies showed a risk of bias. Due to the inclusion of the two new studies in the update with a low risk of bias, we have decided to withdraw this downgrade.

[4] We downgraded once due to serious indirectness since all included studies do not compare IBAT inhibitors with surgical biliary diversion.

Endpoint: Serum bile acids

- **Baumann et al 2021** analyzed the effect of **Odevixibat** in pediatric patients with chronic cholestatic disease (including but not limited to PFIC) regarding the endpoint of serum bile acid change.
- **Loomes et al 2022** analyzed the effect of **Maralixibat** in pediatric patients with confirmed PFIC1, PFIC2/BSEP diagnosis regarding the endpoint of serum bile acid change.
- **Thompson et al 2022** analyzed the effect of **Odevixibat** versus **placebo** in pediatric patients with confirmed PFIC1 or PFIC2 diagnosis regarding the endpoint of serum bile acid change.

During the 2025 literature update the randomized controlled trial of **Miethke et al. 2024** as well as the open-label single group trial of **Thompson et al. 2023** were included in the present analysis.

- **Miethke et al. 2024** analyzed the effect of oral **Maralixibat** versus **placebo** in pediatric (12 months – 18 years) patients with a diagnosis of PFIC regarding the endpoint mean change in total serum bile acids between baseline and the average of weeks 18, 22, and 26.
- **Thompson et al. 2023** analyzed the effect of **Odevixibat** in an open-label single arm trial in patients with PFIC. The study is still ongoing, and interim results were presented here. They included pediatric patients from the PEDFIC1 trial (see Thompson et al. 2022): Cohort 1 (1a Patients initially treated with Odevixibat in PEDFIC1, 1b patients treated with placebo in PEDFIC1) as well as new patients of any age: Cohort 2. They analyzed the endpoint change from baseline to Weeks 22–24 in serum bile acids.

- Because the included studies are (randomized) controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 2**).
- As specified in the SoF **table 2**, the randomized trial by **Thompson et al 2022 r**eported a higher percentage in serum bile response in the intervention group compared to the placebo group. In a subgroup analysis for PFIC 1 and PFIC 2 the effect vs placebo was not significant.
- The non-randomized trial by **Baumann et al 2021** also reported a reduction of serum bile acids by week 4 after intervention compared to the baseline in a PFIC subgroup analysis.
- The non-randomized trial by **Loomes et al 2022** did not observe a significant decrease in serum bile acids at any timepoint after intervention compared to the baseline.
- The randomized controlled trial of **Miethke et al. 2024** reported a significant decrease of serum bile acids for maralixibat versus an increase for placebo. Similar reductions in serum bile acid concentrations were observed in the subgroup composed of participants with FIC1, MDR3, TJP2, and MYO5B deficiencies.
- The non-randomized trial of Thompson et al. 2023 found for PFIC 1 patients in cohort 1a and 1b a reduction of serum bile acids from baseline to weeks 22-24. No data were available for cohort 2.

- In conclusion, four of the five included studies report favorable effects of IBAT inhibitors in PFIC patients regarding serum bile acid response / reduction, but this effect was not observed in the study of Loomes et al. 2022.

- We downgraded once due to serious indirectness since all included studies do not compare IBAT inhibitors with surgical biliary diversion.
- In the previous version of this GRADE assessment, we downgraded due to risk of bias, as two of the three studies showed a risk of bias. Due to the inclusion of the two new studies in the update with a low risk of bias, we have decided to withdraw this downgrade.
- We did not downgrade for heterogeneity, although the effect of IBAT inhibitor administration was not observed in the study by **Loomes et al 2022**. We consider the RCTs by **Thompson et al 2022 and Miethke et al. 2024** to provide the most reliable evidence, which is confirmed by the findings of **Baumann et al 2021.** and **Thompson et al. 2023.** While the reports by **Loomes et al 2022** do not directly confirm these other findings, no opposite effect was effect was observed by the intervention.
- No downgrades were performed due to imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the quality of evidence for the endpoint "Serum bile acids" was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 5: IBAT inhibitor vs. Surgical biliary diversion Serum bile acids.

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Baumann et al 2021	Serious [1]	Overall population (PFIC; BSEP, MD3)	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acids after 4 weeks	Serious [2]	Not serious	mean change - 123.1 mmol/L (range, -394 to 14.5)
Baumann et al 2021	Serious [1]	13 PFIC patients	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acids after 4 weeks	Serious [2]	Not serious	mean change -165.1 mmol/L (range, -394 to -1.2)
Baumann et al 2021	Serious [1]	Overall population	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acids after 4 weeks	Serious [2]	Not serious	Mean (SEM) % per dose: 10 mmg/kg (n = 4): -31 30 mmg/kg (n = 6): -56 60 mmg/kg (n = 4): -63 100 mmg/kg (n = 6): -48 200 mmg/kg: (n = 4): -51
Loomes et al 2022	Serious [1]	33 (PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 13	Serious [2]	Not serious	mean change −16.9µmol/L [95% CI - 74.830, 41.070; p = 0.884]
Loomes et al 2022	Serious [1]	6 PFIC1 patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 72	Serious [2]	Not serious	Mean change: +22.5 (−82.34, 127.28) p = 0.605
Loomes et al 2022	Serious [1]	4 PFIC1 patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 240	Serious [2]	Not serious	Mean change: - 17.6 (−106.10, 70.97) p = 0.573
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Serum bile acid response at week 24	Not serious	Not serious	**Odevixibat** combined 14/42 [33%], p = 0·0030 40 µg/kg/day: 10/23 [43%], p = 0·0006 120 µg/kg/day: 4/19 [21%], p= 0·035 **Placebo group** 0/20 [SE 9]

								model-adjusted mean difference 30.7% [95% CI 12.6 to 48·8; p=0·0030).
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Serum bile acid response over 24 weeks subgroup	Not serious	Not serious	**PFIC 1:** Odevixibat 17 (3 to 48) Placebo 0 (0 to 53) **PFIC 2** Odevixibat 40 (22 to 60) Placebo 0 (0 to 22)
Miethke et al. 2024	Not serious	93 patients with PFIC (all types), 31 patients in the BSEP cohort (included only those with biallelic, non-truncated BSEP deficiency without low or fluctuating serum bile acids or previous biliary surgery) 64 patients in the all PFIC cohort	**Maralixibat**	Placebo	Mean change in total serum bile acids between baseline and the average of weeks 18, 22, and 26	Serious[2]	Not serious	In the all-PFIC cohort, there was a significant difference in least-squares mean change from baseline in serum bile acid concentrations between groups (–160 µmol/L [–221 to –100]; p<0·0001; figure 2B), with a least-squares mean reduction of –157 µmol/L (–200 to –115; p<0·0001) for maralixibat versus an increase of 3 µmol/L (–42 to 48; p=0·90) for placebo. Similar reductions in serum bile acid concentrations were observed in the subgroup composed of participants with FIC1, MDR3, TJP2, and MYO5B deficiencies.
Thompson et al. 2023	Not serious	69 patients with PFIC (all types) PFIC 1 n = 18 PFIC 2 n = 45 PFIC3 n = 5 Myosin 5B deficiency n = 1	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Change from baseline to Weeks 22–24 in serum bile acids (sBAs)	Serious[2]	Not serious	PFIC 1 Sub-analysis For patients in cohort 1A, the mean (SE) change in serum bile acids from PEDFIC 1 baseline to Weeks 22–24 in PEDFIC 2 (n = 5) was -27 µmol/L (14 µmol/L) For patients in cohort 1B with available data at Weeks 22–24 (n = 3) mean (SE) changes from baseline in these patients were -82 µmol/L (31 µmol/L). No data were available for cohort 2.

Overall GRADE appraisal					Other considerations
Serum bile acids	Not serious[3]	Not serious	Serious [4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊖	MODERATE*			

References:

- Baumann, U, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021 Sep;45(5):101751.
- Loomes KM, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. Hepatol Commun 2022 Sep;6(9):2379-2390.
- Thompson RJ, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022 Sep;7(9):830-842.
- Miethke, Alexander G. Maralixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis (MARCH-PFIC): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The lancet. Gastroenterology & hepatology. 9. . 2024
- Thompson, Richard J. Interim results from an ongoing, open-label, single-arm trial of odevixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis. JHEP reports : innovation in hepatology. 5. . 2023

Footnotes:

***Because the majority of the included studies are (randomized) controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] Four domains in the Cochrane risk of bias tool 1 were considered to be of high risk of bias.

[2] The included studies represent indirect evidence in respect to the PICO question due to lacking or wrong comparison.

[3] In the previous version of this GRADE assessment, we downgraded due to risk of bias, as two of the three studies showed a risk of bias. Due to the inclusion of the two new studies in the update with a low risk of bias, we have decided to withdraw this downgrade.

[4] We downgraded once due to serious indirectness since all included studies do not compare IBAT inhibitors with surgical biliary diversion.

Endpoint: Adverse events

- **Baumann et al 2021** analyzed the effect of **Odevixibat** in pediatric patients with chronic cholestatic disease (including but not limited to PFIC) regarding the endpoint of adverse events and serious adverse events.
- **Loomes et al 2022** analyzed the effect of **Maralixibat** in pediatric patients with confirmed PFIC1, PFIC2 or BSEP diagnosis regarding the endpoint of adverse events, serious adverse events and treatment emergent adverse events (TEAE.), as well as serious TEAEs.
- **Thompson et al 2022** analyzed the effect of **Odevixibat** versus **placebo** in pediatric patients with confirmed PFIC1 or PFIC2 diagnosis regarding the endpoint of TEAE. and serious TEAE.

During the 2025 literature update the randomized controlled trial of **Miethke et al. 2024** as well as the open-label single group trial of **Thompson et al. 2023** were included in the present analysis.

- **Miethke et al. 2024** analyzed the effect of oral **Maralixibat** versus **placebo** in pediatric (12 months – 18 years) patients with a diagnosis of PFIC regarding the endpoint of TEAE and serious TEAE.
- **Thompson et al. 2023** analyzed the effect of **Odevixibat** in an open-label single arm trial in patients with PFIC. The study is still ongoing, and interim results were presented here. They included pediatric patients from the PEDFIC1 trial (see Thompson et al. 2022): Cohort 1 (1a Patients initially treated with Odevixibat in PEDFIC1, 1b patients treated with placebo in PEDFIC1) as well as new patients of any age: Cohort 2. They analyzed the endpoint of TEAE and serious TEAE.

- Because the included studies are (randomized) controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 3**).
- As specified in the SoF **table 3** in a narrative manner, the randomized trial by **Thompson et al 2022 r**eported a similar rate of TEAEs between treatment groups regardless of dose and placebo group. Serious TEAEs occurred infrequently and more often in the placebo group.
- The non-randomized trial by **Baumann et al 2021** rate of AEs that is comparable to that by the study authors of **Thompson et al 2022** and the author's claim that AEs were considered to be mild, transient and unrelated to treatment. Serious adverse events were rare and occurred in the 100mg/kg cohort but were considered unrelated to the treatment.
- The non-randomized trial by **Loomes et al 2022** reports 8 patients discontinuing Maralixibat treatment due to adverse events resulting in non-serious increases in bilirubin, pancreatitis, pruritus, hepatic mass, and decreased vitamin E.
  15 patients had serious TEAEs reported during the study, of which abdominal pain, diarrhea, and gastroenteritis were the only SAEs reported in at least 1 patient
- The randomized controlled trial of **Miethke et al. 2024** reported reported in the overall analyses (no separate analysis for PFIC1 was provided) that the most common adverse event was diarrhoea (57% maralixibat vs 20% placebo; all mild or moderate and mostly transient). The proportion of participants with severe TEAE was similar between treatment groups (five (11%) participants with serious TEAE in the maralixibat group (idiopathic pneumonia syndrome; blood bilirubin increased and cholelithiasis; pneumonia, urinary tract infection and constipation; cholestasis and cholangitis; and urinary tract infection) versus three (7%) (coagulopathy, vitamin K deficiency and seizure; accidental exposure to product; and viral gastroenteritis) in the placebo group). No treatment-related deaths occurred.

- The non-randomized open-label trial of Thompson et al. 2022 reported that 50 of 69 (72%) patients experienced at least one treatment-emergent AE (TEAE). Of these, 45 had mild or moderate TEAEs. Three (4%) patients discontinued as a result of a TEAE (none of which were considered related to odevixibat). Drug-related TEAEs were reported in 20 of 69 (29%) patients. Four of 69 (6%) patients experienced serious TEAEs. All serious AEs were assessed as unrelated to study treatment. No deaths occurred. No analyses were provided for PFIC type.

- In conclusion the RCTs reported similar rates of adverse events between Odevixibat or Maralixibat and placebo.

- In the previous version of this GRADE assessment, we downgraded due to risk of bias, as two of the three studies showed a risk of bias. Due to the inclusion of the two new studies in the update with a low risk of bias, we have decided to withdraw this downgrade.
- We downgraded once due to serious indirectness since all included studies do not compare IBAT inhibitors with surgical biliary diversion.
- No downgrades were performed due to heterogeneity or imprecision.

Following the approach of the GRADE Working Group, the quality of evidence for the endpoint "Adverse events" was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 3: Narrative Summary of Findings PICO 5: IBAT inhibitor vs. Surgical biliary diversion: Adverse events

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Baumann et al 2021	Serious [1]	Overall population (PFIC; BSEP, MD3)	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Adverse events	Serious [2]	Not serious	Odevixibat was well tolerated, and all patients completed treatment. Most AEs were mild, transient, and considered unrelated to treatment. Of the 24 patient enrollments, 18 (75%) experienced an AE during the study. AEs reported in >10% of patients were ear infection and pyrexia (n = 3 [12.5%], each), which were considered mild, non-serious, and unrelated to treatment. There were no SAEs considered related to treatment, and 2 SAEs unrelated to odevixibat occurred in the 100 mg/kg cohort (gastroenteritis and influenza).
Loomes et al 2022	Serious [1]	33 (PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Adverse events	Serious [2]	Not serious	Throughout the study, maralixibat was generally safe and well tolerated. All patients experienced ≥ 1 TEAE, with most being mild or moderate in severity (58%) and transient in nature. The most common TEAEs were pyrexia (20 [61%] patients), diarrhea (19 [58%] patients), and cough (18 [55%] patients). Eight patients (1 with FIC1 deficiency, 7 with BSEP deficiency) discontinued maralixibat due to an adverse event during the study (4 due to nonserious events of increases in serum bilirubin; 1 due to a nonserious event of pancreatitis; 1 due to a nonserious event of decreased vitamin E; 1 due to a nonserious event of pruritus; and 1 due to

								a nonserious event of hepatic mass [reported as a Grade 1 event of liver nodules, resulting in the patient subsequently undergoing liver transplantation]). A total of 15 patients had serious TEAEs reported during the study, of which abdominal pain, diarrhea, and gastroenteritis were the only SAEs reported in at least 1 patient (2 patients each). No deaths were reported during the study.
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Adverse events	Serious [2]	Not serious	Overall, 35 (83%) of the 42 patients receiving odevixibat experienced any TEAE; a similar rate was observed in patients receiving placebo (17 [85%] of 20). The overall rate of TEAEs was similar between odevixibat dose groups. Most TEAEs were mild or moderate in severity. The most common treatment-emergent adverse events (TEAEs) were diarrhoea or frequent bowel movements (13 [31%] of 42 for odevixibat vs two [10%] of 20 for placebo) and fever (12 [29%] of 42 vs five [25%] of 20); serious TEAEs occurred in three (7%) of 42 odevixibat-treated patients and in five (25%) of 20 placebo-treated patients.
Miethke et al. 2024	Not serious	93 patients with PFIC (all types), 31 patients in the BSEP cohort (included only those with biallelic, non-truncated BSEP deficiency without low or	**Maralixibat**	Placebo	Treatment-emergent AE (TEAE)	Not serious	Not serious	The most common adverse event was diarrhoea (27 [57%] of 47 patients on maralixibat vs nine [20%] of 46 patients on placebo; all mild or moderate and mostly transient). The proportion of participants with severe treatmentemergent adverse events was similar between treatment groups (five (11%) participants with serious treatmentemergent

		fluctuating serum bile acids or previous biliary surgery) 64 patients in the all PFIC cohort)						adverse events in the maralixibat group (idiopathic pneumonia syndrome; blood bilirubin increased and cholelithiasis; pneumonia, urinary tract infection and constipation; cholestasis and cholangitis; and urinary tract infection) versus three (7%) (coagulopathy, vitamin K deficiency and seizure; accidental exposure to product; and viral gastroenteritis) in the placebo group). No treatment-related deaths occurred.
Thompson et al. 2023	Not serious	69 patients with PFIC (all types) PFIC 1 n = 18 PFIC 2 n = 45 PFIC3 n = 5 Myosin 5B deficiency n = 1	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Treatment-emergent AE (TEAE)	Serious[2]	Not serious	50 of 69 (72%) patients experienced at least one treatment-emergent AE (TEAE). Of these, 45 had mild or moderate TEAEs. The most commonly reported TEAEs in PEDFIC 2 at the data cut-off (occurring in ≥10% of patients overall) were upper respiratory tract infection (n = 14, 20%), pyrexia (n = 13, 19%), cough (n = 10 15%), increased blood bilirubin (n = 9, 13%), and diarrhoea (n = 8, 12%). For patients with diarrhoea, all events were mild or moderate in severity. Six patients had diarrhoea events that were deemed unrelated or unlikely related to treatment, and two patients had events that were possibly or definitely related to treatment. Three (4%) patients discontinued as a result of a TEAE (none of which were considered related to odevixibat). Drug-related TEAEs were reported in 20 of 69 (29%) patients. Four of 69 (6%) patients experienced serious TEAEs, including three (16%) in cohort 1B and one (6%) in cohort 2. All serious AEs were assessed as unrelated to study treatment. No deaths occurred.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**

Adverse events	Not serious[3]	Not serious	Serious[4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊖	MODERATE*			

References:

- Baumann, U, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021 Sep;45(5):101751.
- Loomes KM, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. Hepatol Commun 2022 Sep;6(9):2379-2390.
- Thompson RJ, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022 Sep;7(9):830-842.
- Miethke, Alexander G. Maralixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis (MARCH-PFIC): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The lancet. Gastroenterology & hepatology. 9. . 2024
- Thompson, Richard J. Interim results from an ongoing, open-label, single-arm trial of odevixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis. JHEP reports : innovation in hepatology. 5. . 2023

Footnotes:

***Because the majority of the included studies are (randomized) controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] Four domains in the Cochrane risk of bias tool 1 were considered to be of high risk of bias.

[2] The included studies represent indirect evidence in respect to the PICO question due to lacking or wrong comparison.

[3] In the previous version of this GRADE assessment, we downgraded due to risk of bias, as two of the three studies showed a risk of bias. Due to the inclusion of the two new studies in the update with a low risk of bias, we have decided to withdraw this downgrade.

[4] We downgraded once due to serious indirectness since all included studies do not compare IBAT inhibitors with surgical biliary diversion.

Endpoint: Survival with native liver

- **Loomes et al 2022** analyzed the effect of **Maralixibat** in pediatric patients with confirmed PFIC1, PFIC2 or BSEP diagnosis regarding the endpoint of transplant-free survival.
- **Thompson et al 2022** analyzed the effect of **Odevixibat** versus **placebo** in pediatric patients with confirmed PFIC1 or PFIC2 diagnosis regarding the endpoint of need for liver transplant
- Because the included studies are (randomized) controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 4**).
- As specified in the SoF **table 4** in a narrative manner, the randomized trial by **Thompson et al 2022 r**eported that none of the 62 patients (which amounts to all groups) underwent “surgical interruption of the enterohepatic circulation or liver transplantation during the study”.
- The non-randomized trial by **Loomes et al 2022** reports that all sBA responders demonstrated transplant-free survival 5 weeks after intervention compared to non-responders. Two responders, who were listed for transplantation at the beginning of the study improved sufficiently to be removed from the transplant list.
- In conclusion the included studies report no need for transplantation in the randomized controlled study by **Thompson et al 2022** and the study by non-randomized trial by **Loomes et al 2022** reports that sBA responders in the study were not in need of transplantation, opposed to the nonresponders
  These results are not directly comparable and consequently, it is difficult to draw conclusions. However, there is indication that the treatment with Odevixibat has positive impact on the survival with native liver, but no direct comparison to surgical biliary diversion is available.
- We downgraded due to serious indirectness, because **Loomes et al 2022** and **Thompson et al 2022 did** not present direct comparison between IBAT inhibitor and surgical biliary diversion.
- We downgraded once due to high risk of bias in one of the included studies.
- No downgrades were performed due to heterogeneity or imprecision.

Following the approach of the GRADE Working Group, the quality of evidence for the endpoint “Survival with native liver” was rated as LOW (⨁⨁⨀⨀).

Table 4: Narrative Summary of Findings PICO 5: IBAT inhibitor vs. Surgical biliary diversion: Survival with native liver

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Loomes et al 2022	Serious [1]	33 (PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Transplant-free survival	Serious	Not serious	"All sBA responders demonstrated transplant-free survival after > 5 years of receiving maralixibat compared with none of the sBA nonresponders (p < 0.001). Two sBA responders, who were listed for liver transplantation (for the indication of refractory pruritus) at the beginning of the study, improved sufficiently to be removed from the transplant wait list."
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Liver transplantation	Not serious	Not serious	"None of the 62 patients underwent surgical interruption of the enterohepatic circulation or liver transplantation during the study."
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Survival with native liver	Serious[3]	Not serious				Not serious [4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊖⊖	LOW*						

References:

- Loomes KM, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. Hepatol Commun 2022 Sep;6(9):2379-2390.

- Thompson RJ, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022 Sep;7(9):830-842.

Footnotes:
***Since the majority of included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as HIGH for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
[1] Four domains in the Cochrane risk of bias tool 1 were considered to be of high risk of bias (**Loomes et al 2022)**
[2] We downgraded due to serious indirectness, because **Loomes et al 2022** and **Thompson et al 2022 did** not present direct comparison between IBAT inhibitor and surgical biliary diversion.
[3] We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in one of the two included studies.
[4] We did not downgrade due to serious indirectness because all included studies were indirect**.**

U2025 PICO 6 (Keine neue Evidenz)

Population: FIC1 deficiency / PFIC type 1 - adult patients with periodic course #BRIC, FIC1, periodic
Intervention: Nasobiliary drainage
Comparison: Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine
Outcome: Itch, Serum bile acids

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed 2 studies for this PICO question, among which a case series by **Jannone et al 2020** and a single case report by **Choudhury et al 2018**.
In addition, two studies were submitted by guideline expert working members, one of which a cohort study by **Yakar et al 2016** and a case series by **Stapelbroek et al 2006**.
We decided to consider the retrospective cohort study by **Yakar et al 2016** as our main source of evidence in our narrative synthesis, since it represents the highest available evidence and additionally include the case series by **Jannone et al 2020** and **Stapelbroek et al 2006**.
We chose to omit the case report by **Choudhury et al 2018** entirely, due to the availability of superior evidence in comparison.
The study details are shown in the corresponding evidence table.

An update of the systematic literature search was carried out in January 2025. Thereby no new studies were identified for this PICO question.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Itch/Pruritus

- **Jannone et al 2020** investigated the effect of transient endoscopic nasobiliary drainage (NBD) prior to partial internal biliary diversion (PIBD) surgery in three PFIC type II patients and reported resolution of pruritus in two out of three patients.
- **Stapelbroek et al 2006** investigated the effect of nasobiliary drainage in 3 BRIC patients and reported pruritus disappearance within 24 hours in two out of three patients.
- In summary, the available evidence suggests that nasobiliary drainage has a beneficial effect on pruritus resolvement observed by **Jannone et al 2020 and Stapelbroek et al 2006.** There is however, no comparison between the nasobiliary drainage and medical treatment with Ursodeoxycholic acid, Rifampicin or Cholestyramine, as proposed in the PICO.
- Because all of the included studies were case series, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
- See **table 1** for the observational studies by **Jannone et al 2020 and Stapelbroek et al 2006.**
- We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.
- We downgraded once due to serious risk of bias in the included studies.
- No downgrades were performed heterogeneity or imprecision.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the for the endpoint "Itch/Pruritus" was rated as VERY LOW (⨁⊖⊖⊖).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 6: Nasobiliary drainage vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Itch (pruritus resolvement)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Jannone et al 2020	Serious [1]	3 PFIC II patients	transient endoscopic nasobiliary drainage (NBD) prior PIBD surgery	Pre-post comparison	Pruritus resolution	Serious [2]	Not serious	Two patients repeatedly responded to NBD and presented with complete pruritus resolution after subsequent PIBD. NBD failed technically in the third patient, and PIBD was partially successful.
Stapelbroek et al 2006	Serious [1]	3 BRIC patients	nasobiliary drainage (NBD)	Pre-post comparison	Pruritus resolution	Serious [2]	Not serious	Patient 1 and 2: Pruritus disappeared within 24 hours Patient 3: not reported.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Itch Pruritus	Serious [1]	Not serious				Serious [2]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Jannone G, et al. Nasobiliary drainage prior to surgical biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis type II. Eur J Pediatr 2020 Oct;179(10):1547-1552.**
- **Stapelbroek, JM et al. Nasobiliary drainage induces long-lasting remission in benign recurrent intrahepatic cholestasis. Hepatology 2006 Jan;43(1):51-3.**

Footnotes:

***Since the included studies were case series, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 We downgraded once due high risk of bias identified using the Joana-Briggs Institute (JBI) checklist for case series, due to more than two questions answered with no and therefore considered to be high risk of bias.

2 We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in the included study, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post nasobiliary drainage comparisons.

Endpoint: Serum bile acids:

- **Jannone et al 2020** investigated the effect of transient endoscopic nasobiliary drainage (NBD) prior to partial internal biliary diversion (PIBD) surgery in three PFIC type II patients and reported a reduction from elevated serum total bile acids (TBA) (93.7 µmol/L; normal value < 10 µmol/L) to normal values of 5.0 µmol/L, 24 hours after the procedure in one patient.
- **Stapelbroek et al 2006** investigated the effect of nasobiliary drainage in 3 BRIC patients and reported normalization of bile salts within 24 hours in two out of three patients (it remained normal in the third). In addition, bile salts are also reported in mol%, specifically 72 vs. 83 vs. 78 in patient 1,2,3; reference value 69 ± 2 (mean ± SEM).
- In summary, the available evidence suggests that nasobiliary drainage has a beneficial effect on serum bile acids as reported by **Jannone et al 2020** and **Stapelbroek et al 2006.**
- Because all of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
- See **table 2** for the observational studies by **Jannone et al 2020** and **Stapelbroek et al 2006**
- We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.
- We downgraded once due to serious risk of bias in the included studies.
- No downgrades were performed due to imprecision or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the for the endpoint "Serum bile acids" was rated as VERY LOW (⨁⊖⊖⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 6: Nasobiliary drainage vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Serum bile acids

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Jannone et al 2020	Serious [1]	1 PFIC II patients	transient endoscopic nasobiliary drainage (NBD) prior PIBD surgery	Pre-post comparison	Total bile acid	Serious [2]	Not serious	She had ... elevated serum total bile acids (TBA) (93.7 µmol/L). A few hours after the procedure .. TBA levels normalized to 5.0 µmol/L after 24 h
Stapelbroek et al 2006	Serious [1]	3 BRIC patients	nasobiliary drainage (NBD)	Pre-post comparison	Serum bile acid normalization in 24 hours	Serious [3]	Not serious	Patient 1 and 2: Normalization of serum bile acids within 24 hours Patient 3: "Within 24 hours, clinical and biochemical remission was obtained. Serum bilirubin remained normal."
Stapelbroek et al 2006	Serious [1]	3 BRIC patients	nasobiliary drainage (NBD)	Pre-post comparison	Bile salts in the first hour of nasobiliary drainage: (mol%)	Serious [3]	Not serious	72 vs. 83 vs. 78 in patient 1,2,3; reference value 69 ± 2 (mean ± SEM).
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Serum bile acids	Serious[1]	Not serious				Serious [3]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Jannone G, et al. Nasobiliary drainage prior to surgical biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis type II. Eur J Pediatr 2020 Oct;179(10):1547-1552.**
- **Stapelbroek, JM et al. Nasobiliary drainage induces long-lasting remission in benign recurrent intrahepatic cholestasis. Hepatology 2006 Jan;43(1):51-3.**

Footnotes:
***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
1 We downgraded once due high risk of bias identified using the Joana-Briggs Institute (JBI) checklist for case series, due to more than two questions answered with no and therefore considered to be high risk of bias (Jannone et al, Stapelbroek et al).
2 We downgraded the level of evidence twice due to serious indirectness in the included study, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) is not investigated. All of the evidence uses pre-post nasobiliary drainage comparisons.
In addition, the outcome of interest is not investigated, but total and indirect bilirubin.
3 We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in the included study, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post nasobiliary drainage comparisons.

Endpoint: Adverse events

- **Yakar et al 2016** investigated the effect of nasobiliary drainage in a cohort of 33 consecutive BRIC patients and reported adverse events in total of 18.2 % of patients. Minor AEs were observed in 62.5 % of patients and could resolved completely with appropriate medical management.
  The most frequent AE was sore throat (6 cases, 37,5%). In one case post-ERCP pancreatitis (PEP) developed, there was no mortality associated with NBD.
- **Jannone et al 2020** investigated the effect of transient endoscopic nasobiliary drainage (NBD) prior to PIBD surgery in three PFIC type II patients and reported mild post-endoscopic biological pancreatitis occurrence in 2/6 NBD procedures, which resolved spontaneously. The only adverse effect observed within 7 years post-PIBD was very mild transient osmotic diarrhea.
- In summary, the available evidence on adverse events native liver reported by **Yakar et al 2016** and **Jannone et al 2020** does not report severe adverse events. Non-serious adverse events appear to be frequent but mild.
- Because all of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default
- See **table 3** for the observational studies by **Yakar et al 2016** and **Jannone et al 2020**
- We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.
- We downgraded once due to serious risk of bias in the included studies.
- No downgrades were performed due to imprecision or other considerations.
-

  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the for the endpoint "Adverse events" was rated as VERY LOW (⨁⊖⊖⊖).

Table 3: Narrative Summary of Findings PICO 6: Nasobiliary drainage vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Adverse events

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Yakar et al 2016	Serious [1]	33 consecutive BRIC patients	nasobiliary drainage (NBD)	Pre-post comparison	Adverse events	Serious [2]	Not serious	Total rate 18.2 % Minor AEs such as rhinorrhea, hoarseness, difficulty in face washing, difficulty in taking medicine, constant worry about the catheter and fatigue were observed in 10/16 cases (62.5 %) All minor AEs resolved completely with appropriate medical management. In one case, PEP developed. There was no mortality associated with NBD. The most frequently encountered AE associated was sore throat (6 cases, 37.5 %).
Jannone et al 2020	Serious [1]	3 PFIC II patients	transient endoscopic nasobiliary drainage (NBD) prior PIBD surgery	Pre-post comparison	Adverse events	Serious [2]	Not serious	Mild post-endoscopic biological pancreatitis occurred in 2/6 NBD procedures and resolved spontaneously. The only adverse effect observed within 7 years post-PIBD was very mild transient osmotic diarrhea.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Serious[1]	Not serious				Serious [3]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Yakar T, et al. Nasobiliary Drainage for Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis in Patients Refractory to Standard Therapy Clin Invest Med 2016 Dec 1;39(6):27522.**
- **Jannone G, et al. Nasobiliary drainage prior to surgical biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis type II. Eur J Pediatr 2020 Oct;179(10):1547-1552.**

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 We downgraded once due high risk of bias identified using the Joana-Briggs Institute (JBI) checklist for case series, due to more than two questions answered with no and therefore considered to be high risk of bias (Stapelbroek et al), and 0 stars in comparability domain of the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies (Yakar et al)

2 We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in the included study, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post nasobiliary drainage comparisons.

U2025 PICO 7

Population: BSEP deficiency / PFIC type 2
Intervention: IBAT inhibitor (incl. Comparison of Different dosing strategies) #IBAT, maralixibat, odevixibat
Comparison: Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo
Outcome: Itch, Serum bile acids

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed four studies for this PICO question, one is a randomized controlled trial by **Thompson et al 2022**, as well as two phase two non-randomized open-label studies by **Baumann et al 2021** and **Loomes et al 2022** and a case report by **Malatack et al 2018.**
While the randomized controlled trial by **Thompson et al 2022** represents direct evidence for the PICO question, the two non-randomized open-label studies by **Baumann et al 2021** and **Loomes et al 2022** do not have a comparison group other than the pre and post intervention comparison and can therefore be considered indirect evidence.
Due to availability of superior evidence in the form of randomized controlled trials (although in part indirect) we chose to omit the case report by **Malatack et al 2018** in the narrative GRADE assessment, as the comparison drawn by the authors is indirect as well and superior evidence is available in the form of the (randomized) trials by **Baumann et al 2021**, **Loomes et al 2022** and **Thompson et al 2022**.

An update of the systematic literature search was carried out in January 2025. Thereby the studies **Miethke et al. 2024** and **Thompson et al. 2023** were identified. The randomized controlled trial by **Miethke et al. 2024** represents direct evidence for the PICO question, the non-randomized open-label single group trial of **Thompson et al. 2023** does not have a comparison group and can therefore be considered as indirect evidence.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Itch / Pruritus

- **Baumann et al 2021** analyzed the effect of **odevixibat** in pediatric patients with chronic cholestatic disease (including PFIC 2 and BSEP) regarding the endpoint of Pruritus using the VAS-itch, PO-SCORAD itch and the Whitington itch score instrument.
- **Loomes et al 2022** analyzed the effect of **Maralixibat** in pediatric patients with confirmed PFIC1, PFIC2/BSEP diagnosis regarding the endpoint of Pruritus using the ItchRo(Obs) score instrument.
- **Thompson et al 2022** analyzed the effect of **odevixibat** versus **placebo** in pediatric patients with confirmed PFIC1 or PFIC2 diagnosis regarding the endpoint of Pruritus using the ObsRO instrument.

During the 2025 literature update the randomized controlled trial of **Miethke et al. 2024** as well as the open-label single group trial of **Thompson et al. 2023** were included in the present analysis.

- **Miethke et al. 2024** analyzed the effect of oral **Maralixibat** versus **placebo** in pediatric (12 months – 18 years) patients with a diagnosis of PFIC regarding the endpoint mean change in average morning ItchRo severity score between baseline and weeks 15-26.
- **Thompson et al. 2023** analyzed the effect of **Odevixibat** in an open-label single arm trial in patients with PFIC. The study is still ongoing, and interim results were presented here. They included pediatric patients from the PEDFIC1 trial (see Thompson et al. 2022): Cohort 1 (1a Patients initially treated with Odevixibat in PEDFIC 1, 1b patients treated with placebo in PEDFIC1) as well as new patients of any age: Cohort 2. They analyzed the endpoint pruritus (mean proportion of improved pruritus assessment at the patient level from baseline to week 21-24).

- Because the included studies are (randomized) controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 1**).
- As specified in the SoF **table 1**, the randomized trial by **Thompson et al 2022** reported improvements in pruritus over 24 weeks in the intervention group compared to the placebo group. In a subgroup analysis for PFIC 1 and PFIC 2 the effect vs placebo was not significant.
- The non-randomized trial by **Baumann et al 2021** also reported a reduction of pruritus by week 4 after intervention compared to the baseline in a PFIC subgroup analysis for the VAS-Itch, the PO-SCORAD but not the Whitington itch score.
- The non-randomized trial by **Loomes et al 2022** also reported a reduction of pruritus by week 13 ,72, and 240 after intervention compared to the baseline in the overall population and in the BSEP population and subpopulation as well.
- The randomized controlled trial of **Miethke et al. 2024** reported in the BSEP cohort a significant reduction in morning ItchRO(Obs) score in the maralixibat group in comparison to placebo.
- The non-randomized trial of Thompson et al. 2023 found for PFIC2 patients a mean proportion of improved pruritus assessments after 24 weeks of treatment of 36% (SE 8%) in cohort 1A (n = 19) and 72% (SE 10%) in cohort 1B (n = 8) and 41% (SE 28%) in cohort 2

- In conclusion, all of the included studies report favorable effects of IBAT inhibitors in PFIC2/BSEP patients regarding pruritus.

- We did not downgrade due to serious indirectness, even though **Baumann et al 2021, Loomes et al 2022 and Thompson et a. 2023** did not present direct comparison between IBAT inhibitor and either Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo. The reason is that most patients stem from the studies by **Thompson et al 2022** and **Miethke et al. 2024** which is direct evidence.
- In the previous version of this GRADE assessment, we downgraded due to risk of bias, as two of the three studies showed a risk of bias. Due to the inclusion of the two new studies in the update with a low risk of bias, we have decided to withdraw this downgrade.
- No downgrades were performed due to heterogeneity or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Itch / Pruritus" was rated as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 7: IBAT inhibitor vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo: Itch / Pruritus

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Baumann et al 2021	Serious [1]	13 PFIC patients	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Itch VAS-itch	Serious [2]	Not serious	mean change - 2.7 (range, -5.9 to 0.4);
Baumann et al 2021	Serious [1]	13 PFIC patients	**Odevixibat**	Pre-post comparison	PO-SCORAD itch score	Serious [2]	Not serious	mean change - 2.5 (range, -6 to 0.3)
Baumann et al 2021	Serious [1]	13 PFIC patients	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Whitington Itch score	Serious [2]	Not serious	mean change - 1.1 (range, -3 to 0.1)
Loomes et al 2022	Serious [1]	33 (PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Itch ItchRo(Obs) week 13	Serious [2]	Not serious	mean change −0.8 (95% CI −1.04, −0.53; p < 0.001).
Loomes et al 2022	Serious [1]	4 t-BSEP patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Itch ItchRo(Obs) week 72	Serious [2]	Not serious	mean change t-BSEP deficiency: −1.4 (−2.68, −0.17), p = 0.037
Loomes et al 2022	Serious [1]	18 nt-BSEP patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Itch ItchRo(Obs) week 72	Serious [2]	Not serious	mean change nt-BSEP deficiency: −1.0 (−1.42, −0.54), p<0.001
Loomes et al 2022	Serious [1]	22 all BSEP patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Itch ItchRo(Obs) week 72	Serious [2]	Not serious	mean change All BSEP deficiency: −1.1 (−1.44, −0.67), p <0.001
Loomes et al 2022	Serious [1]	10 (PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Itch ItchRo(Obs) week 240	Serious [2]	Not serious	mean change −1.6 (−2.27, −0.87), p <0.007
Loomes et al 2022	Serious [1]	8 nt-BSEP patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Itch ItchRo(Obs) week 240	Serious [2]	Not serious	mean change nt-BSEP deficiency: −1.7 (−2.60, −0.86), p = 0.002

Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Itch ObsRO Model-adjusted (least squares) mean	Not serious	Not serious	**Odevixibat** combined 55% p = 0·0038 vs. 40 µg/kg per day 58%, p = 0·0032 120 µg/kg per day 52%, p = 0·033 **Placebo group** 30% model-adjusted mean diff 25.0% [95% CI 8·5−41·5]; p=0·0038).
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	mean change from baseline to weeks 21 to 24 in ObsRO pruritus score	Not serious	Not serious	**Odevixibat**: −1·11 (SD 1·20) **Placebo:** −0·25 (0·78)
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Proportion of positive pruritus over 24 weeks subgroup analysis mean, (95% CI) estimated	Not serious	Not serious	**PFIC 1:** Odevixibat 62 (37 to 84) Placebo 22 (2 to 42) **PFIC 2** Odevixibat 51 (38 to 62) Placebo 32 (17 to 44)
Miethke et al. 2024	Not serious	93 patients with PFIC (all types), 31 patients in the BSEP cohort (included only those with biallelic, non-truncated BSEP deficiency without low or fluctuating serum bile acids or previous biliary surgery) 64 patients in the all PFIC cohort	**Maralixibat**	Placebo	mean change in average morning ItchRO(Obs) severity score between baseline and weeks 15–26	Not serious	Not serious	In the BSEP cohort, least-squares mean change from baseline in morning ItchRO(Obs) was –1·7 (95% CI –2·3 to –1·2) with maralixibat versus –0·6 (–1·1 to –0·1) with placebo, with a significant between-group difference of –1·1 (95% CI –1·8 to –0·3; p=0·0063).
Thompson et al. 2023	Not serious	69 patients with PFIC (all types) PFIC 1 n = 18 PFIC 2 n = 45	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Proportion of positive pruritus assessments (≥1-point drop from PEDFIC 2 baseline	Serious[2]	Not serious	PFIC2 The mean (SE) proportion of positive (i.e. improved) pruritus assessments at the patient level during 24 weeks

		PFIC3 n = 5 Myosin 5B deficiency n = 1			in pruritus on a 0–4 scale or score			of treatment in PEDFIC 2 was 36% (8%) in cohort 1A (n = 19) and 72% (10%) in cohort 1B (n = 8) and 41% (28%) in cohort 2 (n = 3).
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Itch Pruritus	Not serious[3]	Not serious				Not serious [4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH*						

References:

- Baumann, U, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021 Sep;45(5):101751.
- Loomes KM, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. Hepatol Commun 2022 Sep;6(9):2379-2390.
- Thompson RJ, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022 Sep;7(9):830-842.
- Miethke, Alexander G. Maralixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis (MARCH-PFIC): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The lancet. Gastroenterology & hepatology. 9. . 2024
- Thompson, Richard J. Interim results from an ongoing, open-label, single-arm trial of odevixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis. JHEP reports : innovation in hepatology. 5. . 2023

Footnotes:

***Since the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as HIGH for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] Four domains in the Cochrane risk of bias tool 1 were considered to be of high risk of bias.

[2] The included studies represent indirect evidence in respect to the PICO question due to lacking or wrong comparison.

[3] In the previous version of this GRADE assessment, we downgraded due to risk of bias, as two of the three studies showed a risk of bias. Due to the inclusion of the two new studies in the update with a low risk of bias, we have decided to withdraw this downgrade.

[4] We did not downgrade due to serious indirectness, even though Baumann et al 2021, Loomes et al 2022 and Thompson et al. 2023 did not present direct comparison between IBAT inhibitor and either Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo. The reason is that most patients stem from the study by Thompson et al 2022 and Miethke et al. 2024 which is direct evidence.

Endpoint: Serum bile acids

- **Baumann et al 2021** analyzed the effect of **Odevixibat** in pediatric patients with chronic cholestatic disease (including PFIC 2 and BSEP) regarding the endpoint of serum bile acid change.
- **Loomes et al 2022** analyzed the effect of **Maralixibat** in pediatric patients with confirmed PFIC1, PFIC2/BSEP diagnosis regarding the endpoint of serum bile acid change.
- **Thompson et al 2022** analyzed the effect of **Odevixibat** versus **placebo** in pediatric patients with confirmed PFIC1 or PFIC2 diagnosis regarding the endpoint of serum bile acid change.

During the 2025 literature update the randomized controlled trial of **Miethke et al. 2024** as well as the open-label single group trial of **Thompson et al. 2023** were included in the present analysis.

- **Miethke et al. 2024** analyzed the effect of oral **Maralixibat** versus **placebo** in pediatric (12 months – 18 years) patients with a diagnosis of PFIC regarding the endpoint mean change in total serum bile acids between baseline and the average of weeks 18, 22, and 26.
- **Thompson et al. 2023** analyzed the effect of **Odevixibat** in an open-label single arm trial in patients with PFIC. The study is still ongoing, and interim results were presented here. They included pediatric patients from the PEDFIC1 trial (see Thompson et al. 2022): Cohort 1 (1a Patients initially treated with Odevixibat in PEDFIC 1, 1b patients treated with placebo in PEDFIC1) as well as new patients of any age: Cohort 2. They analyzed the endpoint change from baseline to Weeks 22–24 in serum bile acids.

- Because the included studies are (randomized) controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 2**).
- As specified in the SoF **table 2**, the randomized trial by **Thompson et al 2022 r**eported a higher percentage in serum bile response in the intervention group compared to the placebo group. In a subgroup analysis for PFIC 1 and PFIC 2 the effect vs placebo was not significant.
- The non-randomized trial by **Baumann et al 2021** also reported a reduction of serum bile acids by week 4 after intervention compared to the baseline in a PFIC subgroup analysis.
- The non-randomized trial by **Loomes et al 2022** did not observe a significant decrease in serum bile acids at any timepoint after intervention compared to the baseline for the overall analysis set, only for the nt-BSEP subgroup at week 240.
- The randomized controlled trial of **Miethke et al. 2024** reported in the BSEP cohort a significant reduction in mean change from baseline in total serum bile acids in the maralixibat group in comparison to placebo.
- The non-randomized trial of **Thompson et al.** 2023 found for PFIC2 patients in cohort 1A mean (SE) change in serum bile acids from PEDFIC 1 baseline to Weeks 22–24 in PEDFIC 2 (n = 16) of - 15 µmol/L (15 µmol/L). For patients in cohort 1B and cohort 2 with available data at Weeks 22–24 (n = 8 and n = 4 respectively) mean (SE) changes from baseline in these patients were -167 µmol/ (65 µmol/) and -96 µmol/ (49 µmol/) respectively.

- In conclusion, all three of the included studies report favorable effects of IBAT inhibtors in mixed cohorts of PFIC1 and PFIC2 patients regarding serum bile acid response / reduction, although this effect was only observed in the third study at a later timepoint. No subgroup analyses for PFIC2 were significant. The new evidence also found a significant reduction of serum bile acids for PFIC2 patients.
- We did not downgrade due to serious indirectness, even though **Baumann et al 2021, Loomes et al 2022 and Thompson et al. 2023** did not present direct comparison between IBAT inhibitor and either Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo. The reason is that the majority of patients stem from the study by **Thompson et al 2022** and **Miethke et al. 2024** which is direct evidence.
- In the previous version of this GRADE assessment, we downgraded due to risk of bias, as two of the three studies showed a risk of bias. Due to the inclusion of the two new studies in the update with a low risk of bias, we have decided to withdraw this downgrade.
- We did not downgrade for heterogeneity, although the effect of IBAT inhibitor administration was not observed in the study by **Loomes et al 2022**. We consider the study by **Thompson et al 2022 and Miethke et al. 2024** to provide the most reliable evidence, which is confirmed by the findings of **Baumann et al 2021 and Thompson et al. 2023.** While the reports by **Loomes et al 2022** do not directly confirm these other findings, no opposite effect was effect was observed by the intervention.
- No downgrades were performed due to imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the quality of evidence for the endpoint "Serum bile acids" was rated as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 7: IBAT inhibitor vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo: Serum bile acids.

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Baumann et al 2021	Serious [1]	Overall population (PFIC; BSEP, MD3)	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acids after 4 weeks	Serious [2]	Not serious	mean change - 123.1 mmol/L (range, -394 to 15)
Baumann et al 2021	Serious [1]	13 PFIC patients	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acids after 4 weeks	Serious [2]	Not serious	mean change -165.1 mmol/L (range, -394 to -1.2)
Baumann et al 2021	Serious [1]	Overall population	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acids after 4 weeks	Serious [2]	Not serious	mean (SEM) % per dose: 10 mmg/kg (n = 4): -31 30 mmg/kg (n = 6): -56 60 mmg/kg (n = 4): -63 100 mmg/kg (n = 6): -48 200 mmg/kg: (n = 4): -51
Loomes et al 2022	Serious [1]	33 (PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 13	Serious [2]	Not serious	mean change −16.9 µmol/L [95% CI -74.830, 41.070; p = 0.884]
Loomes et al 2022	Serious [1]	6 t-BSEP patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 72	Serious [2]	Not serious	mean change: t-BSEP deficiency: −3.3 (−135.55, 128.88), p = 0.941
Loomes et al 2022	Serious [1]	19 nt-BSEP patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 72	Serious [2]	Not serious	mean change: nt-BSEP deficiency −38.1 (−151.49, 75.23), n = 14, p = 0.480
Loomes et al 2022	Serious [1]	25 all BSEP patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 72	Serious [2]	Not serious	mean change All BSEP deficiency: −30.4 (−117.84, 57.04) n = 18, p = 0.473
Loomes et al 2022	Serious [1]	33 (PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 240	Serious [2]	Not serious	mean change Overall: −152.7 (−264.35, −41.08), n = 12, p =0.012

Loomes et al 2022	Serious [1]	19 nt-BSEP patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 240	Serious [2]	Not serious	Mean change nt-BSEP deficiency: −220.3 (−368.74, −71.84), n = 8, p = 0.010
Loomes et al 2022	Serious [1]	4 PFIC1 patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 240	Serious [2]	Not serious	Mean change: - 17.6 (−106.10, 70.97), n = 4, p = 0.573
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Serum bile acid response	Not serious	Not serious	**Odevixibat** combined 14/42 [33%], p = 0·0030 40 µg/kg/day: 10/23 [43%], p = 0·0006 120 µg/kg/day: 4/19 [21%], p= 0·035 **Placebo group** 0/20 [SE 9] model-adjusted mean difference 30.7% [95% CI 12.6 to 48·8; p=0·0030).
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Serum bile acid response over 24 weeks subgroup	Not serious	Not serious	**PFIC 1:** Odevixibat 17 (3 to 48) Placebo 0 (0 to 53) **PFIC 2** Odevixibat 40 (22 to 60) Placebo 0 (0 to 22)
Miethke et al. 2024	Not serious	93 patients with PFIC (all types), 31 patients in the BSEP cohort (included only those with biallelic, non-truncated BSEP deficiency without low or fluctuating serum bile acids or previous biliary surgery) 64 patients in the all PFIC cohort	**Maralixibat**	Placebo	Mean change in total serum bile acids between baseline and the average of weeks 18, 22, and 26	Not serious	Not serious	BSEP cohort: Least-squares mean change from baseline in total serum bile acids was –176 µmol/L (95% CI –257 to –94) for maralixibat versus 11 µmol/L (–58 to 80) for placebo, also representing a significant difference of –187 µmol/L (95% CI –293 to –80; p=0·0013).

Thompson et al. 2023	Not serious	69 patients with PFIC (all types) PFIC 1 n = 18 PFIC 2 n = 45 PFIC3 n = 5 Myosin 5B deficiency n = 1	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Change from baseline to Weeks 22–24 in serum bile acids (sBAs)	Serious[2]	Not serious	PFIC 2 For patients in cohort 1A, the mean (SE) change in serum bile acids from PEDFIC 1 baseline to Weeks 22–24 in PEDFIC 2 (n = 16) was - 15 µmol/L (15 µmol/L) For patients in cohort 1B and cohort 2 with available data at Weeks 22–24 (n = 8 and n = 4 respectively) mean (SE) changes from baseline in these patients were -167 µmol/ (65 µmol/) and -96 µmol/ (49 µmol/) respectively.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Serum bile acids	Not serious[3]	Not serious				Not serious [4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH*						

References:

- Baumann, U, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021 Sep;45(5):101751.
- Loomes KM, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. Hepatol Commun 2022 Sep;6(9):2379-2390.
- Thompson RJ, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022 Sep;7(9):830-842.
- Miethke, Alexander G. Maralixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis (MARCH-PFIC): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The lancet. Gastroenterology & hepatology. 9. . 2024
- Thompson, Richard J. Interim results from an ongoing, open-label, single-arm trial of odevixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis. JHEP reports : innovation in hepatology. 5. . 2023

Footnotes:

***Since the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as HIGH for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] Four domains in the Cochrane risk of bias tool 1 were considered to be of high risk of bias.

[2] The included studies represent indirect evidence in respect to the PICO question due to lacking or wrong comparison.
[3] In the previous version of this GRADE assessment, we downgraded due to risk of bias, as two of the three studies showed a risk of bias. Due to the inclusion of the two new studies in the update with a low risk of bias, we have decided to withdraw this downgrade.
[4] We did not downgrade due to serious indirectness, even though Baumann et al 2021, Loomes et al 2022 and Thompson et al. 2023 did not present direct comparison between IBAT inhibitor and either Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo. The reason is that the majority of patients stem from the study by Thompson et al 2022 and Miethke et al. 2024 which is direct evidence.

Endpoint: Adverse events

- **Baumann et al 2021** analyzed the effect of **Odevixibat** in pediatric patients with chronic cholestatic disease (including PFIC 2 and BSEP) regarding the endpoint of adverse events and serious adverse events.
- **Loomes et al 2022** analyzed the effect of **Maralixibat** in pediatric patients with confirmed PFIC1, PFIC2 or BSEP diagnosis regarding the endpoint of adverse events, serious adverse events and treatment emergent adverse events (TEAE), as well as serious TEAEs.
- **Thompson et al 2022** analyzed the effect of **Odevixibat** versus **placebo** in pediatric patients with confirmed PFIC1 or PFIC2 diagnosis regarding the endpoint TEAE and serious TEAE.

During the 2025 literature update the randomized controlled trial of **Miethke et al. 2024** as well as the open-label single group trial of **Thompson et al. 2023** were included in the present analysis.

- **Miethke et al. 2024** analyzed the effect of oral **Maralixibat** versus **placebo** in pediatric (12 months – 18 years) patients with a diagnosis of PFIC regarding the endpoint of TEAE and serious TEAE.
- **Thompson et al. 2023** analyzed the effect of **Odevixibat** in an open-label single arm trial in patients with PFIC. The study is still ongoing, and interim results were presented here. They included pediatric patients from the PEDFIC1 trial (see Thompson et al. 2022): Cohort 1 (1a Patients initially treated with Odevixibat in PEDFIC 1, 1b patients treated with placebo in PEDFIC1) as well as new patients of any age: Cohort 2. They analyzed the endpoint of TEAE and serious TEAE.

- Because the included studies are (randomized) controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 3**).
- As specified in the SoF **table 3** in a narrative manner, the randomized trial by **Thompson et al 2022 r**eported a similar rate of TEAEs between treatment groups regardless of dose and placebo group. Serious TEAEs occurred infrequently and more often in the placebo group.
- The non-randomized trial by **Baumann et al 2021** rate of AEs that is comparable to that by the study authors of **Thompson et al 2022** and the author's claim that AEs were considered to be mild, transient and unrelated to treatment. Serious adverse events were rare and occurred in the 100mg/kg cohort but were considered unrelated to the treatment.
- The non-randomized trial by **Loomes et al 2022** reports 8 patients discontinuing Maralixibat treatment due to adverse events resulting in non-serious increases in bilirubin, pancreatitis, pruritus, hepatic mass, and decreased vitamin E.
  15 patients had serious TEAEs reported during the study, of which abdominal pain, diarrhea, and gastroenteritis were the only SAEs reported in at least 1 patient
- The randomized controlled trial of **Miethke et al. 2024** reported for the full cohort that the most common adverse event was diarrhoea (57% maralixibat vs 20% placebo; all mild or moderate and mostly transient). The proportion of participants with severe TEAE was similar between treatment groups (five (11%) participants with serious TEAE in the maralixibat group (idiopathic pneumonia syndrome; blood bilirubin increased and cholelithiasis; pneumonia, urinary tract infection and constipation; cholestasis and cholangitis; and urinary tract infection) versus three (7%) (coagulopathy, vitamin K deficiency and seizure; accidental exposure to product; and viral gastroenteritis) in the placebo group). No treatment-

related deaths occurred. Regarding the BSEP cohort, serious TEAE occurred in 3 of 21 patients (21%) treated with Maralixibat 3/21 (21%) vs. Placebo 1/17 (6%).

- The non-randomized open-label trial of Thompson et al. 2022 reported that 50 of 69 (72%) patients experienced at least one TEAE. Of these, 45 had mild or moderate TEAEs. Three (4%) patients discontinued because of a TEAE (none of which were considered related to odevixibat). Drug-related TEAEs were reported in 20 of 69 (29%) patients. Four of 69 (6%) patients experienced serious TEAEs. All serious AEs were assessed as unrelated to study treatment. No deaths occurred. No analyses were provided for PFIC type.

- In conclusion the RCTs reported in the overall analysis similar rates of adverse events between Odevixibat or Maralixibat and placebo. It should be noted that Miethke et al. 2024 found a higher rate of serious TEAE for patients treated with Maralixibat in comparison to placebo.

- In the previous version of this GRADE assessment, we downgraded due to risk of bias, as two of the three studies showed a risk of bias. Due to the inclusion of the two new studies in the update with a low risk of bias, we have decided to withdraw this downgrade.
- We did not downgrade due to serious indirectness, even though **Baumann et al 2021, Loomes et al 2022 and Thompson et al. 2023** did not present direct comparison between IBAT inhibitor and either Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo. The reason is that most patients stem from the study by **Thompson et al 2022** and **Miethke et al. 2024** which is direct evidence.
- No downgrades were performed due to heterogeneity or imprecision.

Following the approach of the GRADE Working Group, the quality of evidence for the endpoint "Adverse events" was rated as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

Table 3: Narrative Summary of Findings PICO 7: IBAT inhibitor vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo: Adverse events

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Baumann et al 2021	Serious [1]	Overall population (PFIC; BSEP, MD3)	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Adverse events	Serious [2]	Not serious	Odevixibat was well tolerated, and all patients completed treatment. Most AEs were mild, transient, and considered unrelated to treatment. Of the 24 patient enrollments, 18 (75%) experienced an AE during the study. AEs reported in >10% of patients were ear infection and pyrexia (n = 3 [12.5%], each), which were considered mild, non-serious, and unrelated to treatment. There were no SAEs considered related to treatment, and 2 SAEs unrelated to odevixibat occurred in the 100 mg/kg cohort (gastroenteritis and influenza).
Loomes et al 2022	Serious [1]	33 (PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Adverse events	Serious [2]	Not serious	Throughout the study, maralixibat was generally safe and well tolerated. All patients experienced ≥ 1 TEAE, with most being mild or moderate in severity (58%) and transient in nature. The most common TEAEs were pyrexia (20 [61%] patients), diarrhea (19 [58%] patients), and cough (18 [55%] patients). Eight patients (1 with FIC1 deficiency, 7 with BSEP deficiency) discontinued maralixibat due to an adverse event during the study (4 due to nonserious events of increases in serum bilirubin; 1 due to a nonserious event of pancreatitis; 1 due to a nonserious event of decreased vitamin E; 1 due to a

								nonserious event of pruritus; and 1 due to a nonserious event of hepatic mass [reported as a Grade 1 event of liver nodules, resulting in the patient subsequently undergoing liver transplantation]). A total of 15 patients had serious TEAEs reported during the study, of which abdominal pain, diarrhea, and gastroenteritis were the only SAEs reported in at least 1 patient (2 patients each). No deaths were reported during the study.
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Adverse events	Not serious	Not serious	Overall, 35 (83%) of the 42 patients receiving odevixibat experienced any TEAE; a similar rate was observed in patients receiving placebo (17 [85%] of 20; table 2). The overall rate of TEAEs was similar between odevixibat dose groups. Most TEAEs were mild or moderate in severity. The most common treatment-emergent adverse events (TEAEs) were diarrhoea or frequent bowel movements (13 [31%] of 42 for odevixibat vs two [10%] of 20 for placebo) and fever (12 [29%] of 42 vs five [25%] of 20); serious TEAEs occurred in three (7%) of 42 odevixibat-treated patients and in five (25%) of 20 placebo-treated patients.
Miethke et al. 2024	Not serious	93 patients with PFIC (all types), 31 patients in the BSEP cohort (included only those with biallelic, non-truncated BSEP deficiency without	**Maralixibat**	Placebo	Treatment-emergent AE (TEAE)	Not serious	Not serious	Full cohort: The most common adverse event was diarrhoea (27 [57%] of 47 patients on maralixibat vs nine [20%] of 46 patients on placebo; all mild or moderate and mostly transient). The proportion of participants with severe treatment-emergent adverse events was

		low or fluctuating serum bile acids or previous biliary surgery) 64 patients in the all PFIC cohort						similar between treatment groups (five (11%) participants with serious treatment-emergent adverse events in the maralixibat group (idiopathic pneumonia syndrome; blood bilirubin increased and cholelithiasis; pneumonia, urinary tract infection and constipation; cholestasis and cholangitis; and urinary tract infection) versus three (7%) (coagulopathy, vitamin K deficiency and seizure; accidental exposure to product; and viral gastroenteritis) in the placebo group). No treatment-related deaths occurred. BSEP-cohort Serious treatment-emergent adverse events: Maralixibat 3/21 (21%) vs. Placebo 1/17 (6%)
Thompson et al. 2023	Not serious	69 patients with PFIC (all types) PFIC 1 n = 18 PFIC 2 n = 45 PFIC3 n = 5 Myosin 5B deficiency n = 1	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Treatment-emergent AE (TEAE)	Serious[2]	Not serious	50 of 69 (72%) patients experienced at least one treatment-emergent AE (TEAE). Of these, 45 had mild or moderate TEAEs. The most commonly reported TEAEs in PEDFIC 2 at the data cut-off (occurring in ≥10% of patients overall) were upper respiratory tract infection (n = 14, 20%), pyrexia (n = 13, 19%), cough (n = 10 15%), increased blood bilirubin (n = 9, 13%), and diarrhoea (n = 8, 12%). For patients with diarrhoea, all events were mild or moderate in severity. Six patients had diarrhoea events that were deemed unrelated or unlikely related to treatment, and two patients had events that were possibly or definitely related to treatment. Three (4%) patients discontinued as a result of a TEAE (none of which were considered related to odevixibat). Drug-related TEAEs were reported in 20 of 69 (29%) patients. Four of 69 (6%) patients experienced serious TEAEs, including three (16%) in cohort 1B and one (6%) in cohort 2.

								All serious AEs were assessed as unrelated to study treatment. No deaths occurred.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Not serious[3]	Not serious				Not serious [4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊕	HIGH*						

References:

- Baumann, U, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021 Sep;45(5):101751.
- Loomes KM, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. Hepatol Commun 2022 Sep;6(9):2379-2390.
- Thompson RJ, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022 Sep;7(9):830-842.
- Miethke, Alexander G. Maralixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis (MARCH-PFIC): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The lancet. Gastroenterology & hepatology. 9. . 2024
- Thompson, Richard J. Interim results from an ongoing, open-label, single-arm trial of odevixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis. JHEP reports : innovation in hepatology. 5. . 2023
-

Footnotes:

***Since the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as HIGH for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] Four domains in the Cochrane risk of bias tool 1 were considered to be of high risk of bias.

[2] The included studies represent indirect evidence in respect to the PICO question due to lacking or wrong comparison.

[3] In the previous version of this GRADE assessment, we downgraded due to risk of bias, as two of the three studies showed a risk of bias. Due to the inclusion of the two new studies in the update with a low risk of bias, we have decided to withdraw this downgrade.

[4] We did not downgrade due to serious indirectness, even though Baumann et al 2021, Loomes et al 2022 and Thompson et al. 2023 did not present direct comparison between IBAT inhibitor and either Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo. The reason is that most patients stem from the study by Thompson et al 2022 and Miethke et al. 2024 which is direct evidence.

U2025 PICO 8

Population: BSEP deficiency / PFIC type 2
Intervention: Surgical biliary diversion
Comparison: Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine
Outcome: Itch, Serum bile acids, survival with native liver

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed 18 studies for this PICO question, among which three systematic review and meta-analysis by **Bolia et al. 2022**, **Verkade et al 2020** and **Davis et al 2009**.
In addition, 15 cohort studies were identified, most of which retrospective, by **Arnell et al 2008, Arnell et al 2010, Bjornland et al 2020, Bull et al 2018, Erginel et al 2018, Foroutan et al 2020, Halaweish et al 2010, Kaliciski et al 2003, Jankowska et al 2014, Jankowska et al 2016, Li et al 2021, Lemoine et al 2017, Melter et al 2000, Ramachandran et al 2014, Schukfeh et al 2012, Yang et al 2009.**
In addition, a cohort study was submitted by guideline expert working members by **van Wessel et al 2020,** as well as a case series by **Cielicka-Kuszyk et al 2019**.

After evaluating the systematic reviews and meta-analysis we considered the **Bolia et al. 2022**, although it represents indirect evidence, to be the most recent evidence of the highest quality in comparison to **Verkade et al 2020** and **Davis et al 2009** which contain most of the studies from **Bolia et al. 2022**.
The study by **Bolia et al. 2022** also contains all of the above listed primary studies, with the exception of **Li et al 2021, van Wessel et al 2020** and **Cielicka-Kuszyk et al 2019**.
Therefore, we decided to use the review by **Bolia et al. 2022** as our main source of evidence as it summarizes the relevant studies on this PICO question and only include the individual study by **Li et al 2021**, as it represents the same level of evidence as the other primary studies included in the article by **Bolia et al. 2022**, but not **Cielicka-Kuszyk et al 2019**, since there is sufficient available evidence in the form of cohort studies as to not include an additional case series.

The review by **Bolia et al. 2022** included children with PFIC who underwent a biliary diversion procedure: either partial external biliary diversion (PEBD); ileal exclusion (IE) or partial internal biliary diversion (PIBD).
The cohort study by **Li et al 2021** included 41 children with PFIC who underwent a cholecystocolostomy.
The cohort study by **van Wessel et al 2020** included children with BSEP/BRIC2 phenotype who underwent a surgical biliary diversion.
All of the above described evidence can be considered indirect, as none of the studies provide a direct comparison between the PICO comparator of either Ursodeoxycholic acid, Rifampicin or Cholestyramine.

The study details are shown in the corresponding evidence table.

An update of the systematic literature search was carried out in January 2025. Thereby the studies of Nasr El-Din et al 2023, Pfister et al. 2023 as well as Sahloul et al. 2023 were identified.
The prospective cohort study of Nasr El-Din et al. 2023 included 5 patients with PFIC and 2 patients with Alagille syndrome, who underwent PEBD.
The retrospective cohort study of Pfister et al. 2023 analyzed 18 PFIC2 patients who received PEBD surgery.
The retrospective cohort study of Sahloul et al. 2023 described 7 patients with PFIC2 who had undergone Biliary diversion surgery (most of them undergone PEBD).

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Itch/Pruritus

- **Bolia et al. 2022** analyzed the effect of biliary diversion using different methods (PEBD, IE or PIBD) in PFIC patients regarding the endpoint of itch and included 22 studies with 339 children in the meta-analysis. Pruritus resolved completely in 59.5% of the children. Three studies were available to compare response rates for PFIC1 (21/35, 60%) and PFIC2 (24/42, 57.1%). A subgroup analysis for the type of procedure did not reveal differences in response rate due to overlapping confidence intervals.
- **Li et al 2021** investigated the effect of cholecystocolostomy in 41 PFIC1 and PFIC2 patients and reported resolution of pruritus in 66% of the cases 12 months after the procedure. No subgroup analysis based on PFIC type was presented.
- **Van Wessel et al 2020** investigated the effect of surgical biliary diversion in children with BSEP BRIC2 phenotype and included 264 children. The authors report pruritus being present after surgical biliary diversion in 46% of the 37 children for which pre-post data was available. (29%) had no improvement of pruritus, (17%) had transient partial or complete relief of pruritus and (54%) had sustained partial or complete relief of pruritus.
  In a subgroup analysis the patients with BSEP1 achieved sustained partial or complete relief of pruritus (18/27, 66%) more often than those with BSEP2 (4/11, 36%) and BSEP3 (0/3, 0%).

  During the 2025 literature update the prospective cohort study of Nasr El-Din et al 2023 as well as the retrospective cohort study of Pfister et al 2023 were additionally included in this analysis.
- Nasr El-Din et al 2023 analyzed the effect of PEBD in 7 patients with PFIC (n = 5) or Alagille Syndrome (AGS) (n = 2) and reported a significant improvement of pruritus after the surgery (decrease of their 5 D score significantly from 24 preoperative (range: 23–25) to 5 (range: 5–7) postoperative). None of the patients required a pruritus medication postoperatively. No sub-group analysis based on PFIC type was performed. Furthermore, no separate analyses for PFIC and AGS patients were provided.
- Pfister et al. 2023 describes 18 patients with PFIC2 after biliary diversion surgery (17 of those patients received PEBD) in a Pre-Post comparison. The authors found that 50% of all diversions led to dissolvement of pruritus.

- In summary, the available evidence suggests that biliary diversion has a beneficial effect on pruritus observed by **Bolia et al. 2022** in 60% of the patients, which is comparable to the rate of pruritus resolution by cholecystocolostomy reported by **Li et al 2021 (66%), Van Wessel et al 2020** which reported a drop from 97% pruritus to 46% as well as Nasr El-Din et al. 2023 (significant improvement of pruritus after surgery) and Pfister et al. 2023 (50%).

- Because all of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default
- See **table 1** for the systematic review and meta-analysis of **Bolia et al. 2022**, and **table 2** for the observational studies by **Li et al 2021, van Wessel et al 2020, Nasr El-Din et al. 2023 and Pfister et al. 2023.**

- We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.
- While we observed some risk of bias in the included study by **Li et al 2021, Nasr El-Din et al. 2023 and Pfister et al. 2023**, we chose not to downgrade due to the small number of participants provided in comparison to the other studies.
- No downgrades were performed due inconsistency, imprecision or other considerations.
- The authors of the systematic review did not perform an analysis for publication bias, nonetheless we decided not to downgrade for publication bias.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence (systematic review + single studies) for the for the endpoint "Itch/Pruritus" was rated as VERY LOW (⨁⊖⊖⊖).

Table 1: Summary of Findings Table PICO 8 Surgical biliary diversion vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Itch (pruritus resolvement)

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Control				
Pruritus resolvement												
22 (n = 339)	Observational	Not serious	Not serious	Serious[1]	Not serious	None	n.s.	n.s.	Overall 202/339 (59.5%) PFIC1 21/35 (60%) PFIC2 24/ 42 (57.1%). (3 studies)		VERY LOW * ⨁⊖⊖⊖	CRITICAL

Reference:

Meta-analysis:

- Bolia R, et al. Biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2022 Feb;16(2):163-172.

Included primary studies:

- Arnell H, et al. Follow-up in children with progressive familial intrahepatic cholestasis after partial external biliary diversion. J Pediatr Gastroenterol Nutr . 2010 Oct;51(4):494-9.
- Arnell H, et al. Preoperative observations and short-term outcome after partial external biliary diversion in 13 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2008 Jul;43(7):1312-20.
- Bjørnland K, et al. Partial Biliary Diversion May Promote Long-Term Relief of Pruritus and Native Liver Survival in Children with Cholestatic Liver Diseases. Eur J Pediatr Surg 2021 Aug;31(4):341-346.
- Bull LN, et al. Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies. Hepatol Commun 2018 Mar 30;2(5):515-528.
- Erginel B, et al. Long-term outcomes of six patients after partial internal biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2018 Mar;53(3):468-471.
- Foroutan HR, et al. Effects of partial internal biliary diversion on long-term outcomes in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: experience in 44 patients. Pediatr Surg Int . 2020 May;36(5):603-610.
- Halaweish I, et al. Long-term outcome after partial external biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2010 May;45(5):934-7.

- Ismail H, et al. Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: liver transplantation or partial external biliary diversion. Pediatr Transplant 1999 Aug;3(3):219-24.
- Kaliciński, PJ et al. Surgical treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: comparison of partial external biliary diversion and ileal bypass. Eur J Pediatr Surg . 2003 Oct;13(5):307-11.
- Lemoine C, et al. Outcomes following partial external biliary diversion in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2017 Feb;52(2):268-272.
- Melter M, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients. Am J Gastroenterol 2000 Dec;95(12):3522-8.
- Ramachandran P, et al. Outcome of partial internal biliary diversion for intractable pruritus in children with cholestatic liver disease. Pediatr Surg Int 2014 Oct;30(10):1045-9.
- Schukfeh N, et al. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg . 2012 Mar;47(3):501-5.
- Yang H, et al. Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009 Aug;49(2):216-21.

Footnotes:

* Because all of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default.

[1] We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 8: Surgical biliary diversion vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Itch (pruritus resolve)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Li et al 2021	Serious [1]	41 PFIC children	Cholecystocolostomy	Pre-post comparison	Pruritus resolvement	Serious [2]	Not serious	Majority of patients (27/41, 66%) had resolution of pruritus at 12-month follow-up with a normal TBA level.
Van Wessel et al 2020	Not serious	37 BSEP children with pre-post data	Surgical bilary diversion	Pre-post comparison	Pruritus "present"	Serious [2]	Not serious	Pre SBD: 36/37 (97%) Post SBD, 17/37 (46%) ($p < 0.001$).
Van Wessel et al 2021	Not serious	37 BSEP children with pre-post data	Surgical bilary diversion	Pre-post comparison	Pruritus improvement "no" or "transient", "sustained" long term (n.s. median FU 4.1 years)	Serious [2]	Not serious	12/41 (29%) no improvement 7/41 (17%) transient or complete relief 22/41 patients (54%) sustained partial or complete relief of pruritus. Subgroup sustained partial or complete relief: BSEP1 18/27, (66%) BSEP2 4/11, (36%) BSEP3 0/3 (0%) ($p = 0.002$)
Nasr El-Din et al 2023	Serious[1]	5 PFIC patients, 2 AGS patients	Partial external biliary diversion (PEBD)	Pre-post comparison	Pruritus improvement (5-D pruritus score)	Serious [2]	Not serious	All the enrolled patients witnessed the improvement of pruritus, decrease of their 5-D score significantly from 24 (range: 23–25) preoperative to 5 (range: 5–7) throughout the postoperative follow up time ($P < 0.001$). None of our patients required a pruritus medication postoperatively.

Pfister et al. 2023	Serious[1]	18 PFIC 2 patients	Biliary diversion surgery (17 patients received PEBD)	Pre-post comparison	Pruritus	Serious [2]	Not serious	Exactly 50% of all biliary diversions led to excellent long-term results with normal liver function, no cholestasis, and no residual pruritus.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Itch Pruritus	Not serious	Not serious				Serious [2]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- Li, Q, et al. Long-term outcome following cholecystocolostomy in 41 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. Pediatr Surg Int . 2021 Jun;37(6):723-730.
- Van Wessel, DBE, et al. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. J Hepatol 2020 Jul;73(1):84-93.
- Nasr El-Din, Hadeer Mohamed. Evaluation of Clinical Outcomes in Children with Intrahepatic Cholestasis Postpartial External Biliary Diversion: A Single-Center Experience. J Indian Assoc Pediatr Surg 2023;28(4):293-299.
- Pfister, Eva-Doreen. Native liver survival in bile salt export pump deficiency: results of a retrospective cohort study. Hepatology communications 2023;7:e0092.

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] We downgraded once due high risk of bias identified using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies, due to 0 stars in comparability domain.

[2] We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in the included study, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.

Endpoint: Serum bile acids:

- **Bolia et al. 2022** analyzed the effect of biliary diversion using different methods (PEBD, IE or PIBD) in PFIC patients regarding the endpoint of improvement in serum bile acid levels and included 14 studies in the meta-analysis. Overall reduction in serum bile acid levels was observed both for PEBD (169.19 (95% CI 98.78 to 239.61 µmol/L, I^2 = 81%, 11 studies n = 144), PIBD (205.1 (95%CI 1.25 to 409.1) µmol/L, two studies) and IE (106 ± 110 decrease to 75.5 ± 92.7 µmol/L after procedure, one study). No subgroup analysis was performed regarding PFIC type.
- **Li et al 2021** investigated the effect of cholecystocolostomy in 41 PFIC1 and PFIC 2 patients and reported significant improvement in total serum bile acid since cholecystocolostomoy.
- **Van Wessel et al 2020** investigated the effect of surgical biliary diversion in children with BSEP and included 37 children and reported a significant decrease in serum bile acids (363 [254–452] to 48 [4–258] µmol/L; median 90% decrease; p < 0.001) and serum bile acids were lower in patients with BSEP1 compared to BSEP2 (27 [3–210] vs. 249 [43–332] µmol/L, p = 0.02).

During the 2025 literature update the prospective cohort study of Nasr El-Din et al 2023 as well as the retrospective cohort studies of Sahloul et al. 2023 and Pfister et al. 2023 were additionally included in this analysis.

- Nasr El-Din et al 2023 analyzed the effect of PEBD in 7 patients with PFIC (n = 5) or Alagille Syndrome (AGS) (n = 2) and reported that the bile salt level decreased significantly from 154 umol/dl (range: 29.5–216) preoperatively to 80 umol/dl (range: 14–104) postoperatively (P = 0.013). No sub-group analysis based on PFIC type was performed. Furthermore, no separate analyses for PFIC and AGS patients were provided.
- Sahloul et al 2023 investigated the effect of biliary diversion on 7 PFIC2 patients. The bile acid values of the children with PFIC 2 remained without change after the biliary diversion. The bile acid values for PFIC 2 were 216.1 ± 95 (range 8.6–528.0 µmol/L) preoperatively and 223.7 ± 111.7 (range 2.1–596.4 µmol/L) postoperatively.
- Pfister et al. 2023 describes 18 patients with PFIC2 after biliary diversion surgery (17 of those patients received PEBD) in a Pre-Post comparison. After PEBD, serum bile acids decreased immediately postoperatively. In patients surviving long term with their native liver, serum bile acids remained within the normal range.
- In summary, the available evidence suggests that biliary diversion has a beneficial effect on serum bile acids as reported by **Bolia et al. 2022, Li et al 2021**, **Van Wessel et al 2020**, **Nasr El-Din et al. 2023 and Pfister et al. 2023.** In contrary, the new evidence of **Sahloul et al. 2023** found no change of bile acid values after surgery, but it should be noted that this study included only 7 patients.

- Because all of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
- See **table 3** for the systematic review and meta-analysis of **Bolia et al. 2022** and **table 4** for the observational study by **Li et al 2021, van Wessel et al 2020., Nasr El-Din et al. 2023, Pfister et al. 2023 and Sahloul et al. 2023.**
- We downgraded the level of evidence once due to serious inconsistency, as I^2 values are ≥ 80% for both analyses.
- We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.
- While we observed some risk of bias in the included study by **Li et al 2021**, **Nasr El-Din et al. 2023, Sahloul et al. 2023 and Pfister et al. 2023,** we chose not to downgrade due to the small number of participants provided in comparison to the other studies.

- No downgrades were performed due to risk of bias, imprecision or other considerations.
- The authors of the systematic review did not perform an analysis for publication bias, nonetheless we decided not to downgrade for publication bias.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence (systematic review + single studies) for the endpoint "Serum bile acids" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 3: Summary of Findings Table PICO 8 Surgical biliary diversion vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Serum bile acid reduction

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Reduction of serum bile acids.												
11 (n = 144)	Observational	Not serious	Serious[1]	Serious[2]	Not serious	None	n.s.	n.s.	**PEBD** 169.19 (95% CI 98.78 to 239.61 µmol/L, I^2 = 81%		VERY LOW * ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
2 (n = 30)	Observational	Not serious	Serious[1]	Serious[2]	Not serious	None	n.s.	n.s.	**PIBD** 205.1 (95%CI 1.25 to 409.1) µmol/L I^2 = 96%		VERY LOW * ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
1 (n = n.s.)	Observational	Not serious	Not serious	Serious[2]	Not serious	None	n.s.	n.s.	**IE** 106 ± 110 to 75.5 ± 92.7 µmol/L		VERY LOW * ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL

Reference:

Meta-analysis:

- Bolia R, et al. Biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2022 Feb;16(2):163-172.

Included primary studies:

- Arnell H, et al. Follow-up in children with progressive familial intrahepatic cholestasis after partial external biliary diversion. J Pediatr Gastroenterol Nutr . 2010 Oct;51(4):494-9.
- Arnell H, et al. Preoperative observations and short-term outcome after partial external biliary diversion in 13 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2008 Jul;43(7):1312-20.
- Bjørnland K, et al. Partial Biliary Diversion May Promote Long-Term Relief of Pruritus and Native Liver Survival in Children with Cholestatic Liver Diseases. Eur J Pediatr Surg 2021 Aug;31(4):341-346.
- Bull LN, et al. Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies. Hepatol Commun 2018 Mar 30;2(5):515-528.

- Erginel B, et al. Long-term outcomes of six patients after partial internal biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2018 Mar;53(3):468-471.
- Foroutan HR, et al. Effects of partial internal biliary diversion on long-term outcomes in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: experience in 44 patients. Pediatr Surg Int . 2020 May;36(5):603-610.
- Halaweish I, et al. Long-term outcome after partial external biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2010 May;45(5):934-7.
- Ismail H, et al. Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: liver transplantation or partial external biliary diversion. Pediatr Transplant 1999 Aug;3(3):219-24.
- Kaliciński, PJ et al. Surgical treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: comparison of partial external biliary diversion and ileal bypass. Eur J Pediatr Surg . 2003 Oct;13(5):307-11.
- Lemoine C, et al. Outcomes following partial external biliary diversion in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2017 Feb;52(2):268-272.
- Melter M, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients. Am J Gastroenterol 2000 Dec;95(12):3522-8.
- Ramachandran P, et al. Outcome of partial internal biliary diversion for intractable pruritus in children with cholestatic liver disease. Pediatr Surg Int 2014 Oct;30(10):1045-9.
- Schukfeh N, et al. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg . 2012 Mar;47(3):501-5.
- Yang H, et al. Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009 Aug;49(2):216-21.

Footnotes:

* Because all of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default.

[1] We downgraded the level of evidence once due to serious inconsistency, as I^2 values are ≥ 80% for both analyses.

[2] We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.

Table 4: Narrative Summary of Findings PICO 8: Surgical biliary diversion vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Serum bile acids

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Li et al 2021	Serious [1]	41 PFIC children	Cholecystocolostomy	Pre-post comparison	Serum total bile acid	Serious [2]	Not serious	Serum TBA, TBIL, DBIL demonstrated statistically significant improvement ($p < 0.05$), since cholecystocolostomy.
Van Wessel et al 2021	Not serious	37 BSEP children with pre-post data	Surgical bilary diversion	Pre-post comparison	Serum bile acid decrease	Serious [2]	Not serious	**Overall pre vs post**: (363 [254–452] to 48 [4–258] µmol/L; median 90% decrease; $p < 0.001$ **Subgroup post SBD:** BSEP1 27 [3–210] µmol/L vs. BSEP2 249 [43–332] µmol/L $p = 0.02$).
Nasr El-Din et al 2023	Serious[1]	5 PFIC patients, 2 AGS patients	Partial external biliary diversion (PEBD)	Pre-post comparison	Bile salt level	Serious [2]	Not serious	The bile salt level decreased significantly from 154 umol/dl (range: 29.5–216) to 80 umol/dl (range: 14–104) postoperatively ($P = 0.013$).
Sahloul et al 2023	Serious[1]	6 patients with PFIC 1, 7 patients with PFIC 2	Biliary diversion (PEBD)	Pre-post comparison	Serum bile acids	Serious [2]	Not serious	The bile acid values of the children with PFIC 2 remained without change after the biliary diversion. The bile acid values for PFIC 2 were 216.1 ± 95 (range 8.6–528.0 µmol/L) preoperatively and 223.7 ± 111.7 (range 2.1–596.4 µmol/L) postoperatively
Pfister et al 2023	Serious[1]	18 PFIC 2 patients	Biliary diversion surgery (17 patients received PEBD)	Pre-post comparison	Serum bile acids	Serious [2]	Not serious	After PEBD, sBA decreased immediately postoperatively. In patients surviving long term with their native liver, sBA remained

								within the normal range. In 2 patients with stoma-associated complications, sBAs spiked to > 300 µmol/l in parallel with the recurrence of pruritus and returned to normal after surgical revision.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Serum bile acids	Not serious	Not serious				Serious [1]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- Li, Q, et al. Long-term outcome following cholecystocolostomy in 41 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. Pediatr Surg Int . 2021 Jun;37(6):723-730.
- Van Wessel, DBE, et al. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. J Hepatol 2020 Jul;73(1):84-93.
- Nasr El-Din, Hadeer Mohamed. Evaluation of Clinical Outcomes in Children with Intrahepatic Cholestasis Postpartial External Biliary Diversion: A Single-Center Experience. J Indian Assoc Pediatr Surg 2023;28(4):293-299.
- Pfister, Eva-Doreen. Native liver survival in bile salt export pump deficiency: results of a retrospective cohort study. Hepatology communications 2023;7:e0092.
- Sahloul, Abdulla. Progressive familial intrahepatic cholestasis-outcome and time to transplant after biliary diversion according to genetic subtypes. Front. Surg. 2023. 10:1074229.

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] We downgraded once due high risk of bias identified using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies, due to 0 stars in comparability domain.

[2] We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in the included study, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.

Endpoint: Survival with native liver

- **Bolia et al 2022** analyzed the effect of biliary diversion using different methods (PEBD, IE or PIBD) in PFIC patients regarding the endpoint of need for liver transplantation and included 24 studies with 411 children in the meta-analysis. Overall 27% of children needed liver transplantation until the last follow-up (32.2% (93/288) after PEBD, 10.7% (10/93) after PIBD, and 26.6% (8/30) post IE surgery). Minimal overlap of confidence intervals suggests that children undergoing PIBD had lower need of liver transplantation.
  Children with PFIC type II most commonly underwent a transplant 30/79 [38%], however no data is provided for PFIC1
- **Li et al 2021** investigated the effect of cholecystocolostomy and reported native liver survival rates of 76.5% in PFIC1 (13/17), 69.2% in PFIC2 (9/13), 25% in PFIC3 (1/4).
- **Van Wessel et al 2020** investigated the effect of surgical biliary diversion in children with BSEP and included 37 children and observed that surgical biliary diversion was associated with significantly higher native liver survival in a time dependent Cox regression analysis (HR 0.50; 95% CI 0.27–0.94; p = 0.03) in BSEP1 and BSEP2.
  The difference between BSEP1 and BSEP2 (0.42 (95% CI 0.16–1.07) and 0.64 (95% CI 0.22–1.82) was not statistically significant (difference between HRs: p = 0.57).

  During the 2025 literature update the retrospective cohort studies of Sahloul et al 2023 and Pfister et al 2023 were additionally included in this analysis.
- Sahloul et al 2023 investigated the effect of biliary diversion on 7 PFIC2 patients. Of the 20 children who had PFIC 2, 13 (65%) had liver transplantation. Seven (35%) of these children had undergone biliary diversion, and liver transplantation was required in 4 (57%) of children with PFIC 2 after the biliary diversion. One patient died before the liver transplant. The period between biliary diversion and liver transplantation was significantly longer in children with PFIC 1 than in PFIC 2.
  For those 10 children, in which both pre- and postoperative bile acid levels were available for comparison and who underwent BD, the authors found that a drop of bile acid levels below the age-adjusted reference range strongly correlated with native liver survival, independently of the subtype.
- Pfister et al. 2023 describes 18 patients with PFIC2 after biliary diversion surgery (17 of those patients received PEBD) in a Pre-Post comparison. 9 patients (50%) underwent liver transplantation after PEBD. Out of these, 5 patients were transplanted within the first 25 postoperative months with persistent uncontrolled pruritus, and elevated serum bile acid.

- In summary, the available evidence on native liver survival seems to suggest that native liver survival after surgical biliary diversion / cholecystocolostomy lies somewhere in the range of 50-75%, depending on age and PFIC/BSEP subtype, with more reliable data by **Bolia et al. 2022** indicating a proportion on the upper end of that range. The new 2025 evidence also supports these findings and furthermore finds a correlation between a drop of bile acid levels below the age-adjusted reference range with native liver survival.

- Because all of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default

- See **table 5** for the systematic review and meta-analysis of **Bolia et al. 2022**, and **table 6** for the observational studies by **Li et al 2021, Van Wessel et al 2020, Sahloul et al. 2023 and Pfister et al. 2023.**
- We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.
- While we observed some risk of bias in the included study by **Li et al 2021**, **Sahloul et al. 2023 and Pfister et al. 2023** we chose not to downgrade due to the small number of participants provided in comparison to the other studies.
- No downgrades were performed due to inconsistency, imprecision or other considerations.
- The authors of the systematic review did not perform an analysis for publication bias, nonetheless we decided not to downgrade for publication bias.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence (systematic review + single studies) for the for the endpoint "Survival with native liver" was rated as VERY LOW (⨁⊖⊖⊖).

Table 5: Summary of Findings Table PICO 8 Surgical biliary diversion vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Native liver survival rate

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Need for liver transplantation												
24 (n = 411)	Observational	Not serious	Not serious	Serious[1]	Not serious	None	n.s.	n.s.	Overall 27%, 111/411		VERY LOW * ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
n.s (n = 288)	Observational	Not serious	Not serious	Serious[1]	Not serious	None	n.s.	n.s.	PEBD 32.2% (93/288)		VERY LOW * ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
n.s (n = 93)	Observational	Not serious	Not serious	Serious[1]	Not serious	None	n.s.	n.s.	PIBD 10.7% (10/93)		VERY LOW * ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
n.s (n = 30)	Observational	Not serious	Not serious	Serious[1]	Not serious	None	n.s.	n.s.	IE 26.6% (8/30)		VERY LOW * ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL

Reference:

Meta-analysis:

- Bolia R, et al. Biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2022 Feb;16(2):163-172.

Included primary studies:

- Arnell H, et al. Follow-up in children with progressive familial intrahepatic cholestasis after partial external biliary diversion. J Pediatr Gastroenterol Nutr . 2010 Oct;51(4):494-9.
- Arnell H, et al. Preoperative observations and short-term outcome after partial external biliary diversion in 13 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2008 Jul;43(7):1312-20.
- Bjørnland K, et al. Partial Biliary Diversion May Promote Long-Term Relief of Pruritus and Native Liver Survival in Children with Cholestatic Liver Diseases. Eur J Pediatr Surg 2021 Aug;31(4):341-346.

- Bull LN, et al. Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies. Hepatol Commun 2018 Mar 30;2(5):515-528.
- Erginel B, et al. Long-term outcomes of six patients after partial internal biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2018 Mar;53(3):468-471.
- Foroutan HR, et al. Effects of partial internal biliary diversion on long-term outcomes in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: experience in 44 patients. Pediatr Surg Int . 2020 May;36(5):603-610.
- Halaweish I, et al. Long-term outcome after partial external biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2010 May;45(5):934-7.
- Ismail H, et al. Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: liver transplantation or partial external biliary diversion. Pediatr Transplant 1999 Aug;3(3):219-24.
- Kaliciński, PJ et al. Surgical treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: comparison of partial external biliary diversion and ileal bypass. Eur J Pediatr Surg . 2003 Oct;13(5):307-11.
- Lemoine C, et al. Outcomes following partial external biliary diversion in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2017 Feb;52(2):268-272.
- Melter M, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients. Am J Gastroenterol 2000 Dec;95(12):3522-8.
- Ramachandran P, et al. Outcome of partial internal biliary diversion for intractable pruritus in children with cholestatic liver disease. Pediatr Surg Int 2014 Oct;30(10):1045-9.
- Schukfeh N, et al. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg . 2012 Mar;47(3):501-5.
- Yang H, et al. Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009 Aug;49(2):216-21.

Footnotes:

* Because all of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default.

[1] We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.

Table 6: Narrative Summary of Findings PICO 8: Surgical biliary diversion vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Native liver survival

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Li et al 2021	Serious [1]	41 PFIC children	Cholecystocolostomy	Pre-post comparison	Native liver survival rate	Serious[2]	Not serious	76.5% in PFIC1 (13/17) 69.2% in PFIC2 (9/13) 25% in PFIC3 (1/4)
Li et al 2021	Serious [1]	41 PFIC children	Cholecystocolostomy	Pre-post comparison	Native liver survival (Excluding pre-op cirrhosis)	Serious[2]	Not serious	81.3% in PFIC1 (13/16) 75% in PFIC2 (9/12) 50% in PFIC3 (1/2)
Li et al 2021	Serious [1]	41 PFIC children	Cholecystocolostomy	Pre-post comparison	Overall non-transplant survival	Serious[2]	Not serious	73.2% (30/41)
Van Wessel et al 2020	Not serious	29 PFIC children	Surgical biliary diversion	Pre-post comparison	Time dependent Cox regression (adj. for genotype severity, sex and birth year)	Serious[2]	Not serious	**Overall** HR 0.50; 95% CI 0.27–0.94; p = 0.03). **Subgroup:** BSEP1 HR 0.42 (95% CI 0.16–1.07) BSEP2 0.64 (95% CI 0.22–1.82)
Sahloul et al 2023	Serious[1]	6 patients with PFIC 1, 7 patients with PFIC 2	Biliary diversion (PEBD)	Pre-post comparison	Liver transplantation	Serious[2]	Not serious	Of the 20 children who had PFIC 2, 13 (65%) had liver transplantation. Seven (35%) of these children had undergone biliary diversion, and liver transplantation was required in 4 (57%) of children with PFIC 2 after the biliary diversion. One patient died before the liver transplant. Overall, liver transplantation was performed in 5 children with PFIC 1 (average time:

								6.6 years) and 13 children with PFIC 2 (average time: 4.62 years). The period between BD and LTx was significantly longer in children with PFIC 1 than in PFIC 2.
Pfister et al 2023	Serious[1]	18 PFIC 2 patients	Biliary diversion surgery (17 patients received PEBD)	Pre-post comparison	Liver transplantation	Serious[2]	Not serious	9 patients (50%) underwent LTx after PEBD. Out of these, 5 patients were transplanted within the first 25 postoperative months with persistent uncontrolled pruritus, and elevated serum bile acid (sBAs).
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Native liver survival	Not serious	Not serious				Serious [2]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- Li, Q, et al. Long-term outcome following cholecystocolostomy in 41 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. Pediatr Surg Int . 2021 Jun;37(6):723-730.
- Van Wessel, DBE, et al. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. J Hepatol 2020 Jul;73(1):84-93.
- Pfister, Eva-Doreen. Native liver survival in bile salt export pump deficiency: results of a retrospective cohort study. Hepatology communications 2023;7:e0092.
-
- Sahloul, Abdulla. Progressive familial intrahepatic cholestasis-outcome and time to transplant after biliary diversion according to genetic subtypes. Front. Surg. 2023. 10:1074229.

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] We downgraded once due high risk of bias identified using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies, due to 0 stars in comparability domain.

[2] We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in the included study, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.

Endpoint: Adverse events

- **Bolia et al. 2022** analyzed the effect of biliary diversion using different methods (PEBD, IE or PIBD) in PFIC patients regarding the endpoint of complications and included 15 studies with 250 children in the meta-analysis. Overall complications were observed in 31.6% of the children, 38% (57/150) of PEBD cases, 21.8% (19/87) PIBD cases and 23% (3/13) IE cases.
  Complications were significantly more frequent with PEBD than PIBD (38% vs 21.8%, p = 0.02).
  The complications included high stoma output (n = 21), stoma prolapse/ leakage (n = 9), intermittent blood discharge (n = 7), infection around stoma site (n = 6), need for stoma dilatation (n = 3), cholangitis (n = 3), adhesive intestinal obstruction (n = 3), inefficient drainage requiring revision surgery (n = 2), biliary stricture (n = 1), hemoperitoneum (n = 1), and persistent efferent loop stomal reflux (n = 1).
- **Li et al 2021** investigated the effect of cholecystocolostomy and reported adverse events regarding medium-term complications including diarrhea in five patients, constipation in five, cholangitis in six, intrahepatic reflux from Y-loop in three and cystic duct stenosis in one. Roughly half of the patients (20/41) had complete resolution of symptoms whilst 17% responded initially with recurrence of pruritus and abnormality of TBA levels and 14% had poor resolution of symptoms.

During the 2025 literature update the prospective cohort study of Nasr El-Din et al 2023 was additionally included in this analysis.

- Nasr El-Din et al 2023 analyzed the effect of PEBD in 7 patients with PFIC (n = 5) or Alagille Syndrome (AGS) (n = 2) and reported no intra- or postoperative complications. One patient developed stoma relapse, which was corrected surgically.

- Because all of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default
- See **table 7** for the systematic review and meta-analysis of **Bolia et al. 2022**, and **table 8** for the observational study by **Li et al 2021 and Nasr El-Din et al. 2023.**
- We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons. In addition, the meta-analysis by **Bolia et al. 2022** did not directly report adverse events but rather complications, but we refrained from downgrading any further.
- While we observed some risk of bias in the included study by **Li et al 2021 and Nasr El-Din et al. 2023,** we chose not to downgrade due to the small number of participants provided in comparison to the other studies.
- No downgrades were performed due to inconsistency, imprecision or other considerations.
- The authors of the systematic review did not perform an analysis for publication bias, nonetheless we decided not to downgrade for publication bias.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence (systematic review + single studies) for the for the endpoint "Adverse events" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 7: Summary of Findings Table PICO 8 Surgical biliary diversion vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Adverse events

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Complications												
15 (n = 250)	Observational	Not serious	Not serious	Serious[1]	Not serious	None	n.s.	n.s.	**Overall** 31.6% (79/250) **PEBD** 38% (57/150) **PIBD** 21.8% (19/87) **IE** 23% (3/13) **PEBD** vs. **PIBD** (38% vs 21.8%, p = 0.02).		VERY LOW * ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL

Reference:

Meta-analysis:

- Bolia R, et al. Biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2022 Feb;16(2):163-172.

Included primary studies:

- Arnell H, et al. Follow-up in children with progressive familial intrahepatic cholestasis after partial external biliary diversion. J Pediatr Gastroenterol Nutr . 2010 Oct;51(4):494-9.
- Arnell H, et al. Preoperative observations and short-term outcome after partial external biliary diversion in 13 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2008 Jul;43(7):1312-20.
- Bjørnland K, et al. Partial Biliary Diversion May Promote Long-Term Relief of Pruritus and Native Liver Survival in Children with Cholestatic Liver Diseases. Eur J Pediatr Surg 2021 Aug;31(4):341-346.
- Bull LN, et al. Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies. Hepatol Commun 2018 Mar 30;2(5):515-528.

- Erginel B, et al. Long-term outcomes of six patients after partial internal biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2018 Mar;53(3):468-471.
- Foroutan HR, et al. Effects of partial internal biliary diversion on long-term outcomes in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: experience in 44 patients. Pediatr Surg Int . 2020 May;36(5):603-610.
- Halaweish I, et al. Long-term outcome after partial external biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2010 May;45(5):934-7.
- Ismail H, et al. Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: liver transplantation or partial external biliary diversion. Pediatr Transplant 1999 Aug;3(3):219-24.
- Kaliciński, PJ et al. Surgical treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: comparison of partial external biliary diversion and ileal bypass. Eur J Pediatr Surg . 2003 Oct;13(5):307-11.
- Lemoine C, et al. Outcomes following partial external biliary diversion in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2017 Feb;52(2):268-272.
- Melter M, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients. Am J Gastroenterol 2000 Dec;95(12):3522-8.
- Ramachandran P, et al. Outcome of partial internal biliary diversion for intractable pruritus in children with cholestatic liver disease. Pediatr Surg Int 2014 Oct;30(10):1045-9.
- Schukfeh N, et al. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg . 2012 Mar;47(3):501-5.
- Yang H, et al. Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009 Aug;49(2):216-21.

Footnotes:

* Because all of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default.

[1] We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.

Table 8: Narrative Summary of Findings PICO 8: Surgical biliary diversion vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Adverse events

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Li et al 2021	Serious [1]	41 PFIC children	Cholecystocolostomy	Pre-post comparison	Adverse events	Serious [2]	Not serious	Medium-term complications identified include diarrhea in five patients, constipation in five, cholangitis in six, intrahepatic reflux from Y-loop in three and cystic duct stenosis in one. No dehydration, electrolyte derangements or fat-soluble vitamins deficiency was noted.
Li et al 2021	Serious [1]	41 PFIC children	Cholecystocolostomy	Pre-post comparison	Resolution of symptoms	Serious [2]	Not serious	Half of the patients (20/41) had complete resolution of symptoms and remained symptoms free on long-term follow-up, whilst 7 (17%) responded initially with recurrence of pruritus and abnormality of TBA level beyond 12 months and 14 (34%) had poor resolution of symptoms from cholecystocolostomy.
Nasr El-Din et al 2023	Serious[1]	5 PFIC patients, 2 AGS patients	Partial external biliary diversion (PEBD)	Pre-post comparison	Adverse events	Serious [2]	Not serious	Intraoperative complications were not accounted for any of our patients. Considering the early postoperative complications, none of our patients experienced

								surgical site infection or anastomotic leak. Moreover, none of them experienced complications in the form of dehydration, cholangitis, adhesive intestinal obstruction, or skin macerations around the stoma. However, only one patient developed stoma prolapse and bleeding that was corrected surgically by stoma refashioning
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Serious[1]	Not serious				Serious[2]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- Li, Q, et al. Long-term outcome following cholecystocolostomy in 41 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. Pediatr Surg Int . 2021 Jun;37(6):723-730.
- Nasr El-Din, Hadeer Mohamed. Evaluation of Clinical Outcomes in Children with Intrahepatic Cholestasis Postpartial External Biliary Diversion: A Single-Center Experience. J Indian Assoc Pediatr Surg 2023;28(4):293-299.

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] We downgraded once due high risk of bias identified using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies, due to 0 stars in comparability domain.

[2] We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in the included study, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.

U2025 PICO 9

Population: BSEP deficiency / PFIC type 2s
Intervention: IBAT inhibitor (incl. Comparison of Different dosing strategies) #IBAT, maralixibat, odevixibat
Comparison: Surgical biliary diversion
Outcome: Itch, Serum bile acids, survival with native liver

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed 5 studies for this PICO question, one randomized controlled trial by **Thompson et al 2022**, as well as two phase two non-randomized open-label studies by **Baumann et al 2021** and **Loomes et al 2022**, as well as two case reports by **Malatack et al 2018** and **Slavetinksy et al 2020**.
Thompson et al 2022 compares IBAT with placebo, while **Baumann et al 2021** and **Loomes et al 2022** compare IBAT in a pre-post comparison, both represent indirect evidence for the PICO question, as the comparison of surgical biliary diversion is not available.
Malatack et al 2018 reports two cases being treated with multidrug regimen including IBAT, but the observations also represent indirect evidence for the PICO question, as the comparison of surgical biliary diversion is not available.
Slavetinksy et al 2020 reports a single PFIC 2 case which was subsequently treated with IBAT and biliary diversion, which is the only available direct evidence for this PICO:

Due to availability of superior evidence in the form of randomized controlled trials (indirect) we chose to omit the case report by **Malatack et al 2021** in the narrative GRADE assessment, but include the case report by **Slavetinksy et al 2020** due to its direct comparison.

An update of the systematic literature search was carried out in January 2025. Thereby the studies **Miethke et al. 2024** and **Thompson et al. 2023** were identified. The randomized controlled trial by **Miethke et al. 2024** as well as the non-randomized open-label single group trial of **Thompson et al. 2023** both represent indirect evidence for the PICO question as they do not directly compare IBAT inhibitors with surgical biliary diversion. **Miethke et al. 2024** compares Maralixibat to Placebo and **Thompson et al. 2023** do not have a comparison group other than the pre and post intervention comparison.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Itch / Pruritus

- **Baumann et al 2021** analyzed the effect of **Odevixibat** in pediatric patients with chronic cholestatic disease (including PFIC 2 and BSEP) regarding the endpoint of Pruritus using the VAS-itch, PO-SCORAD itch and the Whitington itch score instrument.
- **Loomes et al 2022** analyzed the effect of **Maralixibat** in pediatric patients with confirmed PFIC1, PFIC2 BSEP diagnosis regarding the endpoint of Pruritus using the ItchRo(Obs) score instrument.
- **Thompson et al 2022** analyzed the effect of **Odevixibat** versus **placebo** in pediatric patients with confirmed PFIC1 or PFIC2 diagnosis regarding the endpoint of Pruritus using the ObsRO instrument. In a subgroup analysis for PFIC 1 and PFIC 2 the effect vs placebo was not significant.
- **Slavetinksy et al 2020** compared the effect of **Odevixibat** versus **partial external biliary diversion** in a single case of PFIC2 regarding pruritus with the VAS-Itch scale (0-10 itch).

During the 2025 literature update the randomized controlled trial of **Miethke et al. 2024** as well as the open-label single group trial of **Thompson et al. 2023** were included in the present analysis.

- **Miethke et al. 2024** analyzed the effect of oral **Maralixibat** versus **placebo** in pediatric (12 months – 18 years) patients with a diagnosis of PFIC regarding the endpoint mean change in average morning ItchRo severity score between baseline and weeks 15-26.
- **Thompson et al. 2023** analyzed the effect of **Odevixibat** in an open-label single arm trial in patients with PFIC. The study is still ongoing, and interim results were presented here. They included pediatric patients from the PEDFIC1 trial (see Thompson et al. 2022): Cohort 1 (1a Patients initially treated with Odevixibat in PEDFIC1, 1b patients treated with placebo in PEDFIC1) as well as new patients of any age: Cohort 2. They analyzed the endpoint pruritus (mean proportion of improved pruritus assessment at the patient level from baseline to week 21-24.

- Because the majority of the included studies are (randomized) controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 1**).
- As specified in the SoF **table 1**, the randomized trial by **Thompson et al 2022** reported improvements in pruritus over 24 weeks in the intervention group compared to the placebo group.
- The non-randomized trial by **Baumann et al 2021** also reported a reduction of pruritus by week 4 after intervention compared to the baseline in a PFIC subgroup analysis for the VAS-Itch, the PO-SCORAD but not the Whitington itch score.
- The non-randomized trial by **Loomes et al 2022** also reported a reduction of pruritus by week 13 ,72, and 240 after intervention compared to the baseline in the overall population and in the BSEP population and subpopulation as well.
- **Slavetinksy et al 2020** observed similar itch reductions for odevixibat (-5 points from 8 to 3) and partial external biliary diversion (PEBD) (-6 points, from 8 to 2) on the VAS-Itch scale.

- The randomized controlled trial of **Miethke et al. 2024** reported in the BSEP cohort a significant reduction in morning ItchRO(Obs) score in the maralixibat group in comparison to placebo.
- The non-randomized trial of Thompson et al. 2023 found for PFIC2 patients a mean proportion of improved pruritus assessments after 24 weeks of treatment of 36% (SE 8%) in cohort 1A (n = 19) and 72% (SE 10%) in cohort 1B (n = 8) and 41% (SE 28%) in cohort 2

- In conclusion, all of the included studies report favorable effects of IBAT inhibitors in PFIC2/BSEP patients regarding pruritus, but only limited evidence is available for the comparison with biliary diversion. The new 2025 evidence also shows favorable effects regarding the improvement of pruritus.

- We downgraded due to serious indirectness, because **Baumann et al 2021, Loomes et al 2022, Thompson et al 2022 as well as the new studies of Miethke et al. 2024 and Thompson et al. 2023** did not present direct comparison between IBAT inhibitor and surgical biliary diversion.
- In the previous version of this GRADE assessment, we downgraded due to risk of bias, as two of the three studies showed a risk of bias. Due to the inclusion of the two new studies in the update with a low risk of bias, we have decided to withdraw this downgrade.
- No downgrades were performed due to inconsistency or imprecision.
- **Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Itch / Pruritus" was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).**

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 9: IBAT inhibitor vs. Surgical biliary diversion: Itch / Pruritus

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Baumann et al 2021	Serious [1]	13 PFIC patients	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Itch VAS-itch	Serious [2]	Not serious	mean change - 2.7 (range, -5.9 to 0.4);
Baumann et al 2021	Serious [1]	13 PFIC patients	**Odevixibat**	Pre-post comparison	PO-SCORAD itch score	Serious [2]	Not serious	mean change - 2.5 (range, -6 to 0.3)
Baumann et al 2021	Serious [1]	13 PFIC patients	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Whitington Itch score	Serious [2]	Not serious	mean change - 1.1 (range, -3 to 0.1)
Loomes et al 2022	Serious [1]	33 (PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Itch ItchRo(Obs) week 13	Serious [2]	Not serious	mean change −0.8 (95% CI −1.04, −0.53; p < 0.001.
Loomes et al 2022	Serious [1]	4 t-BSEP patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Itch ItchRo(Obs) week 72	Serious [2]	Not serious	Mean change t-BSEP deficiency: −1.4 (−2.68, −0.17), p = 0.037
Loomes et al 2022	Serious [1]	18 nt-BSEP patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Itch ItchRo(Obs) week 72	Serious [2]	Not serious	Mean change nt-BSEP deficiency: −1.0 (−1.42, −0.54), p<0.001
Loomes et al 2022	Serious [1]	22 all BSEP patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Itch ItchRo(Obs) week 72	Serious [2]	Not serious	Mean change All BSEP deficiency: −1.1 (−1.44, −0.67), p <0.001
Loomes et al 2022	Serious [1]	10 (PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Itch ItchRo(Obs) week 240	Serious [2]	Not serious	Mean change −1.6 (−2.27, −0.87), p <0.007
Loomes et al 2022	Serious [1]	8 nt-BSEP patiens	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Itch ItchRo(Obs) week 240	Serious [2]	Not serious	Mean change nt-BSEP deficiency: −1.7 (−2.60, −0.86), n = 8, p = 0.002
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Itch ObsRO Model-	Serious [2]	Not serious	**Odevixibat** combined 55% p = 0·0038 vs. 40 µg/kg per day 58%, p = 0·0032

					adjusted (least squares) mean			120 µg/kg per day 52%, p = 0·033 **Placebo group** 30% model-adjusted mean diff 25.0% [95% CI 8·5−41·5]; p=0·0038).
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	mean change from baseline to weeks 21 to 24 in ObsRO pruritus score	Serious [2]	Not serious	**Odevixibat**: −1·11 (SD 1·20) **Placebo:** −0·25 (0·78)
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Proportion of positive pruritus over 24 weeks subgroup analysis mean, (95% CI) estimated	Serious [2]	Not serious	**PFIC 1:** Odevixibat 62 (37 to 84) Placebo 22 (2 to 42) **PFIC 2** Odevixibat 51 (38 to 62) Placebo 32 (17 to 44)
Slavetinsky et al 2020	Serious[1]	1 PFIC patient	**Odevixibat**	Partial external biliary diversion	Itch VAS-itch	Not serious	Not serious	**Odevixibat:** - 5 points (from 8 to 3) **PEBD** -6 points (from 8 to 2)
Miethke et al. 2024	Not serious	93 patients with PFIC (all types), 31 patients in the BSEP cohort (included only those with biallelic, non-truncated BSEP deficiency without low or fluctuating serum	**Maralixibat**	Placebo	mean change in average morning ItchRO(Obs) severity score between	Serious[2]	Not serious	In the BSEP cohort, least-squares mean change from baseline in morning ItchRO(Obs) was –1·7 (95% CI –2·3 to –1·2) with maralixibat versus –0·6 (–1·1 to –0·1) with placebo, with a significant between-group difference of –1·1 (95% CI –1·8 to –0·3; p=0·0063).

		bile acids or previous biliary surgery) 64 patients in the all PFIC cohort			baseline and weeks 15–26			
Thompson et al. 2023	Not serious	69 patients with PFIC (all types) PFIC 1 n = 18 PFIC 2 n = 45 PFIC3 n = 5 Myosin 5B deficiency n = 1	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Proportion of positive pruritus assessments (≥1-point drop from PEDFIC 2 baseline in pruritus on a 0–4 scale or score	Serious[2]	Not serious	PFIC2 The mean (SE) proportion of positive (i.e. improved) pruritus assessments at the patient level during 24 weeks of treatment in PEDFIC 2 was 36% (8%) in cohort 1A (n = 19) and 72% (10%) in cohort 1B (n = 8) and 41% (28%) in cohort 2 (n = 3).
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Itch Pruritus	Not serious[3]	Not serious				Serious [4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊖	MODERATE*						

References:

- Baumann, U, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021 Sep;45(5):101751.
- Loomes KM, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. Hepatol Commun 2022 Sep;6(9):2379-2390.
- Thompson RJ, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022 Sep;7(9):830-842.
- Slavetinsky C, et al. Odevixibat and partial external biliary diversion showed equal improvement of cholestasis in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis. BMJ Case Rep 2020 Jun 29;13(6):e234185.
- Miethke, Alexander G. Maralixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis (MARCH-PFIC): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The lancet. Gastroenterology & hepatology. 9. . 2024
- Thompson, Richard J. Interim results from an ongoing, open-label, single-arm trial of odevixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis. JHEP reports : innovation in hepatology. 5. . 2023

Footnotes:

***Since the majority of included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as HIGH for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] Four domains in the Cochrane risk of bias tool 1 were considered to be of high risk of bias (**Baumann et al 2021, Loomes et al 2022)** and **Slavetinsky et al 2020** was considered to be at high risk of bias as a case report in comparison to the (randomized) controlled trials.

[2] The included studies represent indirect evidence in respect to the PICO question due to lacking or wrong comparison.

[3] In the previous version of this GRADE assessment, we downgraded due to risk of bias, as two of the three studies showed a risk of bias. Due to the inclusion of the two new studies in the update with a low risk of bias, we have decided to withdraw this downgrade.

[4] We downgraded once due to serious indirectness because all included trials are indirect, with the exception of the case report by **Slavetinsky et al 2020.**

Endpoint: Serum bile acids

- **Baumann et al 2021** analyzed the effect of **Odevixibat** in pediatric patients with chronic cholestatic disease (including PFIC 2 and BSEP) regarding the endpoint of serum bile acid change.
- **Loomes et al 2022** analyzed the effect of **Maralixibat** in pediatric patients with confirmed PFIC1, PFIC2/BSEP diagnosis regarding the endpoint of serum bile acid change.
- **Thompson et al 2022** analyzed the effect of **Odevixibat** versus **placebo** in pediatric patients with confirmed PFIC1 or PFIC2 diagnosis regarding the endpoint of serum bile acid change.
- **Slavetinksy et al 2020** compared the effect of **Odevixibat** versus **partial external biliary diversion** in a single case of PFIC2 regarding serum bile levels and reported measurements before and after each of the treatments.

During the 2025 literature update the randomized controlled trial of **Miethke et al. 2024** as well as the open-label single group trial of **Thompson et al. 2023** were included in the present analysis.

- **Miethke et al. 2024** analyzed the effect of oral **Maralixibat** versus **placebo** in pediatric (12 months – 18 years) patients with a diagnosis of PFIC regarding the endpoint mean change in total serum bile acids between baseline and the average of weeks 18, 22, and 26.
- **Thompson et al. 2023** analyzed the effect of **Odevixibat** in an open-label single arm trial in patients with PFIC. The study is still ongoing, and interim results were presented here. They included pediatric patients from the PEDFIC1 trial (see Thompson et al. 2022): Cohort 1 (1a Patients initially treated with Odevixibat in PEDFIC1, 1b patients treated with placebo in PEDFIC1) as well as new patients of any age: Cohort 2. They analyzed the endpoint change from baseline to Weeks 22–24 in serum bile acids.

- Because the included studies are (randomized) controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 2**).
- As specified in the SoF **table 2**, the randomized trial by **Thompson et al 2022 r**eported a higher percentage in serum bile response in the intervention group compared to the placebo group. In a subgroup analysis for PFIC 1 and PFIC 2 the effect vs placebo was not significant.
- The non-randomized trial by **Baumann et al 2021** also reported a reduction of serum bile acids by week 4 after intervention compared to the baseline in a PFIC subgroup analysis.
- The non-randomized trial by **Loomes et al 2022** did not observe a significant decrease in serum bile acids at any timepoint after intervention compared to the baseline for the overall analysis set, only for the nt-BSEP subgroup at week 240.
- The case report by **Slavetinksy et al 2020** reported reductions in serum bile acids for both treatments: Odevixibat (124.3 µmol/mL to 6.5 µmol/mL) vs partial external biliary diversion (PEBD) (276 µmol/mL to <1 µmol/).
- The randomized controlled trial of **Miethke et al. 2024** reported in the BSEP cohort a significant reduction in Mean change from baseline in total serum bile acids in the maralixibat group in comparison to placebo.
- The non-randomized trial of **Thompson et al.** 2023 found for PFIC2 patients in cohort 1A mean (SE) change in serum bile acids from PEDFIC 1 baseline to Weeks 22–24 in PEDFIC 2 (n = 16) of - 15 µmol/L (15 µmol/L). For patients in cohort 1B and cohort 2 with available data at

Weeks 22–24 (n = 8 and n = 4 respectively) mean (SE) changes from baseline in these patients were -167 µmol/ (65 µmol/) and -96 µmol/ (49 µmol/) respectively.

- In conclusion, all of the included studies report favorable effects of IBAT inhibitors in PFIC patients regarding serum bile acid response / reduction, although this effect was only observed in the study of Loomes et al. 2022 at a later timepoint.
  Only limited evidence is available for the comparison with biliary diversion.
- We downgraded due to serious indirectness, because **Baumann et al 2021, Loomes et al 2022, Thompson et al 2022 as well as the new studies of Miethke et al. 2024 and Thompson et al. 2023** did not present direct comparison between IBAT inhibitor and surgical biliary diversion.
- In the previous version of this GRADE assessment, we downgraded due to risk of bias, as two of the three studies showed a risk of bias. Due to the inclusion of the two new studies in the update with a low risk of bias, we have decided to withdraw this downgrade.
- No downgrades were performed due to imprecision or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the quality of evidence for the endpoint "Serum bile acids" was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 9 IBAT inhibitor vs. Surgical biliary diversion: Serum bile acids.

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Baumann et al 2021	Serious [1]	Overall population (PFIC; BSEP, MD3)	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acids after 4 weeks	Serious [2]	Not serious	mean change - 123.1 mmol/L (range, -394 to 14.5
Baumann et al 2021	Serious [1]	13 PFIC patients	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acids after 4 weeks	Serious [2]	Not serious	mean change -165.1 mmol/L (range, -394 to -1.2)
Baumann et al 2021	Serious [1]	Overall population	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acids after 4 weeks	Serious [2]	Not serious	Mean (SEM) % per dose: 10 mmg/kg (n = 4): -31 30 mmg/kg (n = 6): -56 60 mmg/kg (n = 4): -63 100 mmg/kg (n = 6): -48 200 mmg/kg: (n = 4): -51
Loomes et al 2022	Serious [1]	33 (PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 13	Serious [2]	Not serious	mean change −16.9µmol/L [95% CI -74.830, 41.070; p = 0.884]
Loomes et al 2022	Serious [1]	4 t-BSEP patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 72	Serious [2]	Not serious	Mean change: t-BSEP deficiency: −3.3 (−135.55, 128.88), p = 0.941
Loomes et al 2022	Serious [1]	14 nt-BSEP patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 72	Serious [2]	Not serious	Mean change nt-BSEP deficiency −38.1 (−151.49, 75.23), p = 0.480
Loomes et al 2022	Serious [1]	18 all BSEP patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 72	Serious [2]	Not serious	Mean change All BSEP deficiency: −30.4 (−117.84, 57.04) p = 0.473
Loomes et al 2022	Serious [1]	12 (PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 240	Serious [2]	Not serious	Mean change Overall: −152.7 (−264.35, −41.08) p =0.012

Loomes et al 2022	Serious [1]	8 nt-BSEP patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 240	Serious [2]	Not serious	Mean change nt-BSEP deficiency: −220.3 (−368.74, −71.84), p = 0.010
Loomes et al 2022	Serious [1]	4 PFIC1 patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 240	Serious [2]	Not serious	Mean change: - 17.6 (−106.10, 70.97), p = 0.573
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Serum bile acid response	Serious [2]	Not serious	**Odevixibat** combined 14/42 [33%], p = 0·0030 40 µg/kg/day: 10/23 [43%], p = 0·0006 120 µg/kg/day: 4/19 [21%], p= 0·035 **Placebo group** 0/20 [SE 9] model-adjusted mean difference 30.7% [95% CI 12.6 to 48·8; p=0·0030).
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Serum bile acid response over 24 weeks subgroup	Serious [2]	Not serious	**PFIC 1:** Odevixibat 17 (3 to 48) Placebo 0 (0 to 53) **PFIC 2** Odevixibat 40 (22 to 60) Placebo 0 (0 to 22)
Slavetinsky et al 2020	Serious[1]	1 PFIC patient	**Odevixibat**	Partial external biliary diversion	Serum bile acids (µmol/mL)	Not serious	Not serious	**Odevixibat:** (124.3 µmol/mL to 6.5 µmol/mL) **PEBD** (276 µmol/mL to <1 µmol/)
Miethke et al. 2024	Not serious	93 patients with PFIC (all types), 31 patients in the BSEP cohort (included only those with biallelic, non-truncated BSEP deficiency without	**Maralixibat**	Placebo	Mean change in total serum bile acids between baseline and the	Serious[2]	Not serious	BSEP cohort: Least-squares mean change from baseline in total serum bile acids was –176 µmol/L (95% CI –257 to –94) for maralixibat versus 11 µmol/L (–58 to 80) for placebo, also representing a significant

		low or fluctuating serum bile acids or previous biliary surgery) 64 patients in the all PFIC cohort			average of weeks 18, 22, and 26			difference of –187 µmol/L (95% CI –293 to –80; p=0·0013).
Thompson et al. 2023	Not serious	69 patients with PFIC (all types) PFIC 1 n = 18 PFIC 2 n = 45 PFIC3 n = 5 Myosin 5B deficiency n = 1	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Change from baseline to Weeks 22–24 in serum bile acids (sBAs)	Serious[2]	Not serious	PFIC 2 For patients in cohort 1A, the mean (SE) change in serum bile acids from PEDFIC 1 baseline to Weeks 22–24 in PEDFIC 2 (n = 16) was - 15 µmol/L (15 µmol/L) For patients in cohort 1B and cohort 2 with available data at Weeks 22–24 (n = 8 and n = 4 respectively) mean (SE) changes from baseline in these patients were -167 µmol/ (65 µmol/) and -96 µmol/ (49 µmol/) respectively.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Serum bile acids	Not serious[3]	Not serious				Serious[4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊖	MODERATE*						

References:

- Baumann, U, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021 Sep;45(5):101751.
- Loomes KM, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. Hepatol Commun 2022 Sep;6(9):2379-2390.
- Thompson RJ, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022 Sep;7(9):830-842.
- Slavetinsky C, et al. Odevixibat and partial external biliary diversion showed equal improvement of cholestasis in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis. BMJ Case Rep 2020 Jun 29;13(6):e234185.

- Miethke, Alexander G. Maralixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis (MARCH-PFIC): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The lancet. Gastroenterology & hepatology. 9. . 2024
- Thompson, Richard J. Interim results from an ongoing, open-label, single-arm trial of odevixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis. JHEP reports : innovation in hepatology. 5. . 2023

Footnotes:
***Since the majority of included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as HIGH for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
[1] Four domains in the Cochrane risk of bias tool 1 were considered to be of high risk of bias (**Baumann et al 2021, Loomes et al 2022)** and **Slavetinsky et al 2020** was considered to be at high risk of bias as a case report in comparison to the (randomized) controlled trials.
[2] The included studies represent indirect evidence in respect to the PICO question due to lacking or wrong comparison.
[3] In the previous version of this GRADE assessment, we downgraded due to risk of bias, as two of the three studies showed a risk of bias. Due to the inclusion of the two new studies in the update with a low risk of bias, we have decided to withdraw this downgrade.
[4] We downgraded once due to serious indirectness because all included trials are indirect, except for the case report by **Slavetinsky et al 2020.**

Endpoint: Adverse events

- **Baumann et al 2021** analyzed the effect of **Odevixibat** in pediatric patients with chronic cholestatic disease (including PFIC 2 and BSEP) regarding the endpoint of adverse events and serious adverse events.
- **Loomes et al 2022** analyzed the effect of **Maralixibat** in pediatric patients with confirmed PFIC1, PFIC2/BSEP diagnosis regarding the endpoint of adverse events, serious adverse events and TEAEs, as well as serious TEAEs.
- **Thompson et al 2022** analyzed the effect of **Odevixibat** versus **placebo** in pediatric patients with confirmed PFIC1 or PFIC2 diagnosis regarding the endpoint of treatment emergent adverse events (TAEA) and serious adverse events (TAEA).
- **Slavetinksy et al 2020** compared the effect of **odevixibat** versus **partial external biliary diversion** in a single case of PFIC2 regarding adverse events for both the treatment and the comparison.

During the 2025 literature update the randomized controlled trial of **Miethke et al. 2024** as well as the open-label single group trial of **Thompson et al. 2023** were included in the present analysis.

- **Miethke et al. 2024** analyzed the effect of oral **Maralixibat** versus **placebo** in pediatric (12 months – 18 years) patients with a diagnosis of PFIC regarding the endpoint of TEAE and serious TEAE.
- **Thompson et al. 2023** analyzed the effect of **Odevixibat** in an open-label single arm trial in patients with PFIC. The study is still ongoing, and interim results were presented here. They included pediatric patients from the PEDFIC1 trial (see Thompson et al. 2022): Cohort 1 (1a Patients initially treated with Odevixibat in PEDFIC1, 1b patients treated with placebo in PEDFIC1) as well as new patients of any age: Cohort 2. They analyzed the endpoint of TEAE and serious TEAE.

- Because the included studies are (randomized) controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 3**).
- As specified in the SoF **table 3** in a narrative manner, the randomized trial by **Thompson et al 2022 r**eported a similar rate of treatment emergent adverse events (TAEAs) between treatment groups regardless of dose and placebo group. Serious TEAEs occurred infrequently and more often in the placebo group.
- The non-randomized trial by **Baumann et al 2021** rate of AEs that is comparable to that by the study authors of **Thompson et al 2022** and the author's claim that AEs were considered to be mild, transient and unrelated to treatment. Serious adverse events were rare and occurred in the 100mg/kg cohort but were considered unrelated to the treatment.
- The non-randomized trial by **Loomes et al 2022** reports 8 patients discontinuing Maralixibat treatment due to adverse events resulting in non-serious increases in bilirubin, pancreatitis, pruritus, hepatic mass, and decreased vitamin E.
  15 patients had serious TEAEs reported during the study, of which abdominal pain, diarrhea, and gastroenteritis were the only SAEs reported in at least 1 patient.
- The case report by **Slavetinksy et al 2020** reported two adverse events in the patient (naso-pharyngitis and vomiting) neither was considered to be related to odevixibat.

- The randomized controlled trial of **Miethke et al. 2024** reported for the full cohort that the most common adverse event was diarrhoea (57% maralixibat vs 20% placebo; all mild or moderate and mostly transient). The proportion of participants with severe treatment-emergent adverse events was similar between treatment groups (five (11%) participants with serious treatment mergent adverse events in the maralixibat group (idiopathic pneumonia syndrome; blood bilirubin increased and cholelithiasis; pneumonia, urinary tract infection and constipation; cholestasis and cholangitis; and urinary tract infection) versus three (7%) (coagulopathy, vitamin K deficiency and seizure; accidental exposure to product; and viral gastroenteritis) in the placebo group). No treatment-related deaths occurred. Regarding the BSEP cohort, serious TEAE occurred in 3 of 21 patients (21%) treated with Maralixibat 3/21 (21%) vs. Placebo 1/17 (6%).
- The non-randomized open-label trial of Thompson et al. 2022 reported that 50 of 69 (72%) patients experienced at least one treatment-emergent AE (TEAE). Of these, 45 had mild or moderate TEAEs. Three (4%) patients discontinued as a result of a TEAE (none of which were considered related to odevixibat). Drug-related TEAEs were reported in 20 of 69 (29%) patients. Four of 69 (6%) patients experienced serious TEAEs. All serious AEs were assessed as unrelated to study treatment. No deaths occurred. No analyses were provided for PFIC type.

- In conclusion the included studies report comparable effects of IBAT inhibitors in PFIC patients regarding adverse events.
- We downgraded due to serious indirectness, because **Baumann et al 2021, Loomes et al 2022, Thompson et al 2022 as well as the new studies of Miethke et al. 2024 and Thompson et al. 2023** did not present direct comparison between IBAT inhibitor and surgical biliary diversion.
- In the previous version of this GRADE assessment, we downgraded due to risk of bias, as two of the three studies showed a risk of bias. Due to the inclusion of the two new studies in the update with a low risk of bias, we have decided to withdraw this downgrade.
- No downgrades were performed due to imprecision or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the quality of evidence for the endpoint "Adverse events" was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 3: Narrative Summary of Findings PICO 9: IBAT inhibitor vs. Surgical biliary diversion: Adverse events

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Baumann et al 2021	Serious [1]	Overall population (PFIC; BSEP, MD3)	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Adverse events	Serious [2]	Not serious	Odevixibat was well tolerated, and all patients completed treatment. Most AEs were mild, transient, and considered unrelated to treatment. Of the 24 patient enrollments, 18 (75%) experienced an AE during the study. AEs reported in >10% of patients were ear infection and pyrexia (n = 3 [12.5%], each), which were considered mild, non-serious, and unrelated to treatment. There were no SAEs considered related to treatment, and 2 SAEs unrelated to odevixibat occurred in the 100 mg/kg cohort (gastroenteritis and influenza).
Loomes et al 2022	Serious [1]	33 (PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Adverse events	Serious [2]	Not serious	Throughout the study, maralixibat was generally safe and well tolerated. All patients experienced ≥ 1 TEAE, with most being mild or moderate in severity (58%) and transient in nature. The most common TEAEs were pyrexia (20 [61%] patients), diarrhea (19 [58%] patients), and cough (18 [55%] patients). Eight patients (1 with FIC1 deficiency, 7 with BSEP deficiency) discontinued maralixibat due to an adverse event during the study (4 due to nonserious events of increases in serum bilirubin; 1 due to a nonserious event of pancreatitis; 1 due to a nonserious event of decreased vitamin E; 1 due to a nonserious event of pruritus; and 1 due to

								a nonserious event of hepatic mass [reported as a Grade 1 event of liver nodules, resulting in the patient subsequently undergoing liver transplantation]). A total of 15 patients had serious TEAEs reported during the study, of which abdominal pain, diarrhea, and gastroenteritis were the only SAEs reported in at least 1 patient (2 patients each). No deaths were reported during the study.
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Serum bile	Serious [2]	Not serious	Overall, 35 (83%) of the 42 patients receiving odevixibat experienced any TEAE; a similar rate was observed in patients receiving placebo (17 [85%] of 20; table 2). The overall rate of TEAEs was similar between odevixibat dose groups. Most TEAEs were mild or moderate in severity. The most common treatment-emergent adverse events (TEAEs) were diarrhoea or frequent bowel movements (13 [31%] of 42 for odevixibat vs two [10%] of 20 for placebo) and fever (12 [29%] of 42 vs five [25%] of 20); serious TEAEs occurred in three (7%) of 42 odevixibat-treated patients and in five (25%) of 20 placebo-treated patients.
Slavetinsky et al 2020	Serious	1 PFIC patient	**Odevixibat**	Partial external biliary diversion	Adverse events	Not serious	Not serious	Throughout the odevixibat clinical study, the patient demonstrated elevations in eosinophils and neutrophils; however, only the values at screening (8.9% and 12.1%, respectively) were considered clinically significant by study investigators. The patient experienced two adverse events of mild intensity (nasopharyngitis and

								vomiting); neither was considered related to odevixibat or to laboratory abnormalities. Stool consistency and frequency did not change from baseline during treatment with odevixibat or following PEBD. Liver function tests other than serum bile acids were normal before and after both odevixibat treatment and PEBD except for mild and transient elevations during the post-operative phase and during viral upper airway infections.
Miethke et al. 2024	Not serious	93 patients with PFIC (all types), 31 patients in the BSEP cohort (included only those with biallelic, non-truncated BSEP deficiency without low or fluctuating serum bile acids or previous biliary surgery) 64 patients in the all PFIC cohort	**Maralixibat**	Placebo	Treatment-emergent AE (TEAE)	Not serious	Not serious	Full cohort: The most common adverse event was diarrhoea (27 [57%] of 47 patients on maralixibat vs nine [20%] of 46 patients on placebo; all mild or moderate and mostly transient). The proportion of participants with severe treatment-emergent adverse events was similar between treatment groups (five (11%) participants with serious treatment-emergent adverse events in the maralixibat group (idiopathic pneumonia syndrome; blood bilirubin increased and cholelithiasis; pneumonia, urinary tract infection and constipation; cholestasis and cholangitis; and urinary tract infection) versus three (7%) (coagulopathy, vitamin K deficiency and seizure; accidental exposure to product; and viral gastroenteritis) in the placebo group). No treatment-related deaths occurred. BSEP-cohort Serious treatmentemergent adverse events: Maralixibat 3/21 (21%) vs. Placebo 1/17 (6%)

Thompson et al. 2023	Not serious	69 patients with PFIC (all types) PFIC 1 n = 18 PFIC 2 n = 45 PFIC3 n = 5 Myosin 5B deficiency n = 1	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Treatment-emergent AE (TEAE)	Serious[2]	Not serious	50 of 69 (72%) patients experienced at least one treatment-emergent AE (TEAE). Of these, 45 had mild or moderate TEAEs. The most commonly reported TEAEs in PEDFIC 2 at the data cut-off (occurring in ≥10% of patients overall) were upper respiratory tract infection (n = 14, 20%), pyrexia (n = 13, 19%), cough (n = 10 15%), increased blood bilirubin (n = 9, 13%), and diarrhoea (n = 8, 12%). For patients with diarrhoea, all events were mild or moderate in severity. Six patients had diarrhoea events that were deemed unrelated or unlikely related to treatment, and two patients had events that were possibly or definitely related to treatment. Three (4%) patients discontinued as a result of a TEAE (none of which were considered related to odevixibat). Drug-related TEAEs were reported in 20 of 69 (29%) patients. Four of 69 (6%) patients experienced serious TEAEs, including three (16%) in cohort 1B and one (6%) in cohort 2. All serious AEs were assessed as unrelated to study treatment. No deaths occurred.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Not serious[3]	Not serious				Serious [4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊖	MODERATE*						

References:

- Baumann, U, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021 Sep;45(5):101751.
- Loomes KM, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. Hepatol Commun 2022 Sep;6(9):2379-2390.

- Thompson RJ, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022 Sep;7(9):830-842.
- Slavetinsky C, et al. Odevixibat and partial external biliary diversion showed equal improvement of cholestasis in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis. BMJ Case Rep 2020 Jun 29;13(6):e234185.
- Miethke, Alexander G. Maralixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis (MARCH-PFIC): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The lancet. Gastroenterology & hepatology. 9. . 2024
- Thompson, Richard J. Interim results from an ongoing, open-label, single-arm trial of odevixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis. JHEP reports : innovation in hepatology. 5. . 2023

Footnotes:
***Since the majority of included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as HIGH for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
[1] Four domains in the Cochrane risk of bias tool 1 were considered to be of high risk of bias (**Baumann et al 2021, Loomes et al 2022)** and **Slavetinsky et al 2020** was considered to be at high risk of bias as a case report in comparison to the (randomized) controlled trials.
[2] The included studies represent indirect evidence in respect to the PICO question due to lacking or wrong comparison.
[3] In the previous version of this GRADE assessment, we downgraded due to risk of bias, as two of the three studies showed a risk of bias. Due to the inclusion of the two new studies in the update with a low risk of bias, we have decided to withdraw this downgrade.
[4] We downgraded once due to serious indirectness because all included trials are indirect, with the exception of the case report by **Slavetinsky et al 2020.**

Endpoint: Survival with native liver

- **Loomes et al 2022** analyzed the effect of **Maralixibat** in pediatric patients with confirmed PFIC1, PFIC2 or PSEP diagnosis regarding the endpoint of transplant-free survival.
- **Thompson et al 2022** analyzed the effect of **Odevixibat** versus **placebo** in pediatric patients with confirmed PFIC1 or PFIC2 diagnosis regarding the endpoint of need for liver transplant
- Because the included studies are (randomized) controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 4**).
- As specified in the SoF **table 4** in a narrative manner, the randomized trial by **Thompson et al 2022 r**eported that none of the 62 patients (which amounts to all groups) underwent “surgical interruption of the enterohepatic circulation or liver transplantation during the study”.
- The non-randomized trial by **Loomes et al 2022** reports that all serum bile acid (sBA) responders demonstrated transplant-free survival 5 weeks after intervention compared to non-responders. Two responders, who were listed for transplantation at the beginning of the study improved sufficiently to be removed from the transplant list.
- In conclusion the included studies report no need for transplantation in the randomized controlled study by **Thompson et al 2022** while the non-randomized trial by **Loomes et al 2022** reports that sBA responders in the study were not in need of transplantation, opposed to the nonresponders
  These results are not directly comparable and consequently, it is difficult to draw conclusions, however there is indication that the treatment with Odevixibat has positive impact on the survival with native liver, but no direct comparison to surgical biliary diversion is available.
- We downgraded due to serious indirectness, because **Loomes et al 2022** and **Thompson et al 2022 did** not present direct comparison between IBAT inhibitor and surgical biliary diversion.
- We downgraded once due to high risk of bias in one of the included studies.
- No downgrades were performed due to imprecision or imprecision.
- **Following the approach of the GRADE Working Group, the quality of evidence for the endpoint “Survival with native liver” was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).**

Table 4: Narrative Summary of Findings PICO 9: IBAT inhibitor vs. Surgical biliary diversion: Survival with native liver

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Loomes et al 2022	Serious [1]	33 (PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Transplant-free survival	Serious [2]	Not serious	"All sBA responders demonstrated transplant-free survival after > 5 years of receiving maralixibat compared with none of the sBA nonresponders ($p < 0.001$). Two sBA responders, who were listed for liver transplantation (for the indication of refractory pruritus) at the beginning of the study, improved sufficiently to be removed from the transplant wait list."
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Liver transplantation	Serious [2]	Not serious	"None of the 62 patients underwent surgical interruption of the enterohepatic circulation or liver transplantation during the study."
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Survival with native liver	Serious[3]	Not serious				Serious [4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊖⊖	LOW*						

References:

- Loomes KM, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. Hepatol Commun 2022 Sep;6(9):2379-2390.

- Thompson RJ, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022 Sep;7(9):830-842.

Footnotes:
***Since the majority of included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as HIGH for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
[1] Four domains in the Cochrane risk of bias tool 1 were considered to be of high risk of bias (**Loomes et al 2022).**
[2] We downgraded due to serious indirectness, because **Loomes et al 2022** and **Thompson et al 2022 did** not present direct comparison between IBAT inhibitor and surgical biliary diversion.
[3] We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in one of the two included studies.
[4] We downgrade once due to serious indirectness because all included studies were indirect**.**

U2025 PICO 10

Population: MD3 deficiency /PFIC type 3
Intervention: Therapy with ursodeoxycholic acid (UDCA)
Comparison: no therapy
Outcome: Development of liver cirrhosis, biliary tract carcinoma, survival with native liver

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed 10 studies for this PICO question, five cohort studies by **Al Hussaini et al 2018, Chen et al 2022**, **de Vries et al 2020, Jacquemin et al 1997** and **Minguez-Rodriguez et al 2022**, one case-control study by **Colombo et al 2011,** as well as two case-series by **Gordo-Gillart et al 2015** and **Khabou et al 2018,** and a case report by **De Masi et al 2019**.
Due to availability of superior evidence in the form of cohort studies we chose to omit the two case-series by **Gordo-Gillart et al 2015** and **Khabou et al 2018,**
and the case report by **De Masi et al 2019** in the narrative GRADE assessment.
The cohort study by **Minguez-Rodriguez et al 2022** was also excluded from the narrative GRADE assessment, because no suitable outcomes could be extracted for the PICO question.

The following studies were included in narrative GRADE assessment:
Al Hussaini et al 2018 compares ursodeoxycholic acid treatment in a pre-post comparison in 65 patients with cholestasis (ATP8B1, ABCB11 and ABCB4) in a cohort study setting, which represents indirect evidence for the PICO question, as the comparison of no therapy is not available.
Chen et al 2022 compares ursodeoxycholic acid treatment in 955 PFIC3 patients in a pre-post comparison in a cohort study setting, which represents indirect evidence for the PICO question, as the comparison of no therapy is not available.
Colombo et al 2011 compares ursodeoxycholic acid treatment vs no UDCA treatment in 133 children who underwent ABCB4 screening and 112 healthy controls in a case-control study setting, which represents direct evidence for the PICO question.
De Vries et al 2020 investigates 67 adult ABCB4 patients, of which 93% were, at some point, treated with UDCA in a cohort study setting, which represents indirect evidence for the PICO question.
Jacquemin et al 1997 compares ursodeoxycholic acid treatment in children with normal gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) activity vs children with high GGT activity no UDCA treatment in 39 PFIC patients in a cohort study setting, which represents indirect evidence for the PICO question.

In summary, both direct and indirect evidence is available for the PICO question, since all of the above listed studies are cohort studies and several address different outcomes, no exclusions are made based on directness of evidence.

An update of the systematic literature review was performed in January 2025. One new cohort study by **Gonzales et al. 2023** was identified. This study compared the impact of different ABCB4 genotype classifications (severe, moderate, mild) and response to UDCA on long-term outcomes in 38 patients with PFIC3, which represents indirect evidence for the PICO question, as no direct comparison with no therapy is available.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Liver cirrhosis

- **Colombo et al 2011** compared UDCA pre vs. post treatment in 133 children who underwent ABCB4 screening and 112 healthy controls in a case-control study setting and investigated the effect on cirrhosis.
- **de Vries et al 2020** investigated 67 adult ABCB4 patients, of which 93% were, at some point, treated with UDCA in a cohort study setting and investigated the effect on cirrhosis.
- **Jacquemin et al 1997** compared UDCA treatment in children with normal gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) activity vs children with high GGT activity in 39 PFIC patients in a cohort study setting and investigated the effect on cirrhosis.
- **Gonzales et al. 2023** compared the impact of different ABCB4 genotype classifications (severe, moderate, mild) and response to UDCA on long-term outcomes in 38 patients with PFIC3, including presence of and progression to cirrhosis.
- Because the included studies are non-randomized controlled trials and observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 1**).
- As specified in the SoF **table 1**, the case-control study by **Colombo et al 2011** reported that of 21 of the patients which are alive with native liver, 9 had cirrhosis. Four of the patients with a negative outcome were unresponsive to UDCA, two experience partial response and had progressed to liver decompensation with severe flares of liver enzymes. In the 12 patients without cirrhosis who had been treated with UDCA, there was no clinical evidence of progression of liver disease and all are asymptomatic.
- The cohort study by **de Vries et al 2020** reported that in total 93% of patients of the ABCB4 patients were, at some point, treated with UDCA. 53% of the patients had a fibrosis score of 0 and 27% had a score of 1; thus, 80% did not show advanced fibrosis.
- The cohort study by **Jacquemin et al 2020** reported that two patients had lobular cholestasis and fibrosis without cirrhosis before UDCA and no cholestasis and decreased fibrosis after UDCA. One patient (group 1, complete responder) had lobular cholestasis and fibrosis with cirrhosis before UDCA and no cholestasis and decreased fibrosis after UDCA. One patient (group 2, complete responder) had fibrosis with cirrhosis before UDCA and decreased fibrosis after UDCA.
- The newly added cohort study of **Gonzales et al. 2023** reported that cirrhosis was present in 11 patients at referral and in 16 additional patients at follow-up. Cirrhosis was present in 48% of patients who responded to UDCA treatment, whereas it was 100% present in patient who showed no response to UDCA treatment. Progression to cirrhosis occurred in 100% (8/8), 25% (1/4) and 27% (3/11) of those with a negative, a partial and a positive response to UDCA, respectively. 100% of patients that did not receive UDCA treatment presented cirrhosis.
- In conclusion the available evidence does not allow drawing meaningful conclusions regarding the effect of UDCA on cirrhosis. This is partly due to the effect, that of the four identified studies, no two compare the same intervention/comparison or investigate exactly the same outcomes.
- We downgraded due to serious indirectness, because **Colombo et al 2011, de Vries et al 2020, Jacquemin et al 1997** and **Gonzales et al. 2023** did not present a direct comparison between UDCA and no therapy, or, in the case of Jacquemin, compare UDCA use in responders vs non-responders based on GGT.
- We downgraded once due to high risk of bias in all of the included studies.

- We did not downgrade based on inconsistency, because the reported data are to heterogeneous to directly compare.
- No downgrades were performed due to inconsistency or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint “Liver Cirrhosis” was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 10: Ursodeoxycholic acid vs no therapy: Cirrhosis

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Impre-cision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Colombo et al 2011	Serious [1]	133 children who underwent ABCB4 Screening and 113 healthy controls	UDCA	No UDCA	Cirrhosis	Not serious	Not serious	21 patients (9 with cirrhosis) are alive with native liver after a median follow-up of 72 months... Four of the patients with a negative outcome had been unresponsive to UDCA; the other 2 had experienced a partial response and had progressed to liver decompensation with severe flares of liver enzymes. In the 12 patients without cirrhosis who had been treated with UDCA, there was no clinical evidence of progression of liver disease and all are asymptomatic.
De Vries et al 2020	Serious [1]	67 adult patients with ABCB4 variant	UDCA	No comparison	Fibrosis score	Serious[2]	Not serious	53% of the patients had a fibrosis score of 0 and 27% had a score of 1; thus, 80% did not show advanced fibrosis (compatible with elastography).
Jacquemin et al 1997	Serious [1]	39 patients with PFIC	UDCA	No comparison	Fibrosis / Cirrhosis	Serious[2]	Not serious	Two patients (group 1, complete responders) had lobular cholestasis and fibrosis without cirrhosis before UDCA and no cholestasis and decreased fibrosis after UDCA. One patient (group 1, complete responder) had lobular cholestasis and fibrosis with cirrhosis before UDCA and no cholestasis and decreased fibrosis after UDCA. One patient (group 2, complete responder) had fibrosis with cirrhosis before UDCA and decreased fibrosis after UDCA.
Gonzales et	Serious [1]	38 patients	UDCA	Positive, partial or negative	Cirrhosis	Serious[2]	Not serious	Cirrhosis was present in 48% of patients who responded to UDCA treatment, whereas it was 100% present in patient who showed no

al. 2023		with PFIC3		(no) response to UDCA				response to UDCA treatment. Progression to cirrhosis occurred in 100% (8/8), 25% (1/4) and 27% (3/11) of those with a negative, a partial and a positive response to UDCA, respectively. 100 % of patients with no UDCA treatment presented cirrhosis.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Cirrhosis	Serious[3]	Not serious				Serious[4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- Colombo C, et al. Clinical features and genotype-phenotype correlations in children with progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 related to ABCB4 mutations. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011 Jan;52(1):73-83.
- De Vries E, et al. Carriers of ABCB4 gene variants show a mild clinical course, but impaired quality of life and limited risk for cholangiocarcinoma. Liver Int 2020 Dec;40(12):3042-3050. doi: 10.1111/liv.14662.
- Jacquemin E, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. Hepatology 1997 Mar;25(3):519-23.Heubi JE, et al. Open-label Phase 3 Continuation Study of Cholic Acid in Patients With Inborn Errors of Bile Acid Synthesis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020 Apr;70(4):423-429.
- Gonzales, Emmanuel. Outcomes of 38 patients with PFIC3: Impact of genotype and of response to ursodeoxycholic acid therapy. JHEP reports : innovation in hepatology. 5. 2023

Footnotes:

***Since the majority of included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] Zero stars in the comparability domain of the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) was also considered to be of high risk of bias.

[2] We downgraded due to serious indirectness, because not present direct comparison between ursodeoxycholic acid and no treatment.

[3] We downgraded once due to serious risk of bias in all of the included studies.

[4] We downgraded once due to serious indirectness because the majority of included studies (and half of the patients) provide indirect evidence.

Endpoint: Biliary tract carcinoma

- **De Vries et al 2020** investigates 67 adult ABCB4 patients, of which 93% were, at some point, treated with UDCA in a cohort study setting and investigated the effect on cirrhosis.
- Because the included studies are non-randomized controlled trials and observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 2**).
- As specified in the SoF **table 2**, the cohort study by **de Vries et al 2020** reported that two patients (of 67) died of cholangiocarcinoma (CCA).
- In conclusion the available evidence does not allow drawing meaningful conclusions regarding the effect of UDCA on biliary tract carcinoma. This is due to the fact, that the study by **de Vries et al 2020** does not provide any context or comparison for the cholangiocarcinoma in UDCA treatment versus no treatment.
- We downgraded due to serious indirectness, because **de Vries et al 2020** did not present a direct comparison between UDCA and no therapy.
- We downgraded once due to high risk of bias in all of the included studies.
- No downgrades were performed due to inconsistency or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Biliary tract carcinoma" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 10: Ursodeoxycholic acid vs no therapy: Biliary tract carcinoma

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
De Vries et al 2020	Serious [1]	67 adult patients with ABCB4 variant	UDCA	No comparison	Fibrosis score	Serious [2]	Not serious	Sixty-seven patients were identified, 64 (96%) were alive at the time of anal- ysis and 62 (93%) were (at some time) treated with ursodeoxycholic acid (UDCA). Two patients died of cholangiocarcinoma (CCA)
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Biliary tract carcinoma	Serious[3]	Not serious				Serious [4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- De Vries E, et al. Carriers of ABCB4 gene variants show a mild clinical course, but impaired quality of life and limited risk for cholangiocarcinoma. Liver Int 2020 Dec;40(12):3042-3050. doi: 10.1111/liv.14662.

Footnotes:

***Since the majority of included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] Zero stars in the comparability domain of the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) was also considered to be of high risk of bias.

[2] We downgraded due to serious indirectness, because not present direct comparison between ursodeoxycholic acid and no treatment.

[3] We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in the included study.

[4] We downgraded once due to serious indirectness in the included study.

Endpoint: Survival with native liver

- **Al Hussaini et al 2018** investigate UDCA in 65 children with cholestasis (ATP8B1, ABCB11 and ABCB4) in a cohort study setting and investigated the effect on transplant-free survival rate.
- **Chen et al 2022** investigate UDCA in 95 children with PFIC3 in a cohort study setting and investigated the effect on liver transplantation.
- **Colombo et al 2011** compare UDCA acid pre vs. post treatment in 133 children who underwent ABCB4 screening and 112 healthy controls in a case-control study setting and investigated the effect on survival with native liver.
- **De Vries et al 2020** investigates 67 adult ABCB4 patients, of which 93% were, at some point, treated with UDCA in a cohort study setting and investigated the effect on transplant-free survival.
- **Jacquemin et al 1997** compared UDCA treatment in children with normal gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) activity vs children with high GGT activity in 39 PFIC patients in a cohort study setting and investigated the effect on liver transplantation rates.
- **Gonzales et al. 2023** compared the impact of different ABCB4 genotype classifications (severe, moderate, mild) and response to UDCA on long-term outcomes in 38 patients with PFIC3, including the need of liver transplantation and native liver survival.
- Because the included studies are non-randomized controlled trials and observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 3**).
- As specified in the SoF **table 3**, the cohort study by **Al Hussaini et al 2018** reported that 33 of the 65 patients had worse outcome (51%): 25 underwent liver transplantation (38.5%) and 8 died (12.5%). The overall transplant free-survival rate was 48%.
- The cohort study by **Chen et al 2022** reported positive responses at varied degrees to oral UDCA in 66.1% (39/59) of the patients. Of 37 cases (41.1%, 37/90) not having promising outlooks 7 died, 27 having under- gone while another 3 waiting for liver transplantation.
- The case-control study by **Colombo et al 2011** reported that 21 (of 133) patients (9 with cirrhosis) are alive with native liver after a median follow-up of 72 months; 4 of them have a focal nodular lesion at ultrasound. Six cirrhotic patients progressed to terminal liver failure: 1 died at age 5 years and 5 underwent successful liver transplantation at ages ranging from 6 to 17 years.
- The cohort study by **de Vries et al 2020** reported that six children (out of 26) in group 1 and three children (out of 13) were listed for a liver transplantation or had received a liver allograft.
- The cohort study by **Jacquemin et al 2020** reported Transplant-free survival of 91% with a median follow-up 14 years.
- The cohort study by **Gonzales et al. 2023** reported that all patients (10/10) with a negative response to UDCA treatment needed a liver transplantation, as compared to 5% (1/21) patients with positive or partial response to UDCA treatment. The native liver survival was not significantly different between patients with positive or partial response to UDCA treatment. Of patients without UDCA treatment, 100% (7/7) needed liver transplantation.
- The included studies report transplant-free survival rates of ranging from 16% (**Colombo et al 2011**) to 48% (**Al Hussaini et al 2018**) and 91% (**de Vries et al 2020**) and transplantation rates between 5% (**Gonzales et al.2023**), 23% (**Jacquemin et al 1997**, self-calculated) and 32% (**Chen et al 2022,** self-calculated).
  In conclusion, the available evidence does not allow for a comparison of survival with native liver with or without UDCA.
- We downgraded due to serious indirectness, because **Al Hussaini et al 2018, Chen et al 2022, Colombo et al 2011, and Gonzales et al. 2023** did not present a direct comparison between UDCA and no therapy.

- We downgraded once due to high risk of bias in all of the included studies.
- No downgrades were performed due to heterogeneity or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Survival with native liver" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 3: Narrative Summary of Findings PICO 10: Ursodeoxycholic acid vs no therapy: Survival with native liver

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
All Hussaini et al 2018	Serious [1]	65 children with cholestasis (ATP8B1, ABCB11 and ABCB4)	UDCA	No comparison	Transplant-free survival rate	Serious [2]	Not serious	By the end of the study period, 33 of the 65 patients had worse outcome (51%): 25 underwent liver transplantation (38.5%) and 8 died (12.5%). The overall transplant free-survival rate was 48%.
Chen et al 2022	Serious [1]	95 children with PFIC3	UDCA	No comparison	Liver transplantation	Serious [2]	Not serious	Positive responses at varied degrees to oral UDCA treatment were observed in 66.1% (39/59) of the patients, of whom 38.5% (15/39) fully recovered in terms of the laboratory changes. In clinical outcome analysis on the last follow-up, five out of all 95 patients were excluded due to loss of contact; the condition remained stable in 53 patients (58.9%, 53/90), while the clinical outcomes were not promising in the rest 37 cases (41.1%, 37/90), including 7 died, 27 having undergone while another 3 waiting for LT.
Colombo et al 2011	Serious [1]	133 children who underwent ABCB4 Screening and 113 healthy controls	UDCA	No UDCA	Survival with native liver	Not serious	Not serious	21 patients (9 with cirrhosis) are alive with native liver after a median follow-up of 72 months... Four of the patients with a negative outcome had been unresponsive to UDCA; the other 2 had experienced a partial response and had progressed to liver decompensation with severe flares of liver enzymes. In the 12 patients without cirrhosis who had been treated with UDCA, there was no clinical evidence of progression of liver disease and all are asymptomatic.

Jacquemin et al 1997	Serious [1]	39 patients with PFIC	UDCA	No comparison	Fibrosis / Cirrhosis	Serious [2]	Not serious	"At this time six children (out of 26) in group 1 and three children (out of 13) were listed for a liver transplantation or had received a liver allograft."
De Vries et al 2020	Serious [1]	67 adult patients with ABCB4 variant	UDCA	No comparison	Transplant-free survival	Serious [2]	Not serious	91% (median follow-up 14 years).
Gonzales et al. 2023	Serious [1]	38 patients with PFIC3	UDCA	Positive, partial, or negative (no) effect of treatment	Liver transplantation/survival with native liver	Serious [2]	Not serious	all patients (10/10) with a negative response to UDCA treatment needed a liver transplantation, as compared to 5% (1/21) patients with positive or partial response to UDCA treatment; patients without UDCA treatment, 100% (7/7) needed liver transplantation
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Survival with native liver	Serious[3]	Not serious				Serious [4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- Al-Hussaini A, et al. ATP8B1, ABCB11, and ABCB4 Genes Defects: Novel Mutations Associated with Cholestasis with Different Phenotypes and Outcomes. J Pediatr 2021 Sep;236:113-123.e2.
- Chen R, et al. Clinical and genetic characterization of pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 (PFIC3): identification of 14 novel ABCB4 variants and review of the literatures. Orphanet J Rare Dis 2022 Dec 22;17(1):445.
- Colombo C, et al. Clinical features and genotype-phenotype correlations in children with progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 related to ABCB4 mutations. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011 Jan;52(1):73-83.
- Jacquemin E, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. Hepatology 1997 Mar;25(3):519-23.Heubi JE, et al. Open-label Phase 3 Continuation Study of Cholic Acid in Patients With Inborn Errors of Bile Acid Synthesis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020 Apr;70(4):423-429.
- De Vries E, et al. Carriers of ABCB4 gene variants show a mild clinical course, but impaired quality of life and limited risk for cholangiocarcinoma. Liver Int 2020 Dec;40(12):3042-3050. doi: 10.1111/liv.14662.

- Gonzales, Emmanuel. Outcomes of 38 patients with PFIC3: Impact of genotype and of response to ursodeoxycholic acid therapy. JHEP reports : innovation in hepatology. 5. 2023

Footnotes:
***Since the majority of included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
[1] Zero stars in the comparability domain of the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) was also considered to be of high risk of bias.
[2] We downgraded due to serious indirectness, because not present direct comparison between ursodeoxycholic acid and no treatment.
[3] We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in both of the included studies.
[4] We downgraded once due to serious indirectness because the majority of included studies (and half of the patients) provide indirect evidence.

Endpoint: Adverse events.

- **Jacquemin et al 1997** compared UDCA treatment in children with normal gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) activity vs children with high GGT activity in 39 PFIC patients in a cohort study setting and investigated adverse events.
- Because the included studies are non-randomized controlled trials and observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 4**).
- As specified in the SoF **table 4**, the cohort study by **Jacquemin et al 1997** reported that none of the patients had experienced UDCA adverse events (such as diarrhea or acute deterioration of liver tests).
- In conclusion, the included study reporting use of UDCA in patients with PFIC does not point towards harmful adverse events due to treatment with UDCA. However, the limited available evidence. does not allow for a comparison of adverse events rates with or without UDCA.
- We downgraded due to serious indirectness, because **Jacquemin et al 1997** did not present a direct comparison between UDCA and no treatment.
- We downgraded once due to high risk of bias in all of the included studies.
- No downgrades were performed due to inconsistency or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "adverse events" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 4: Narrative Summary of Findings PICO 10: Ursodeoxycholic acid vs no therapy: Adverse events

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Jacquemin et al 1997	Serious [1]	39 patients with PFIC	UDCA	No comparison	Fibrosis / Cirrhosis	Serious [2]	Not serious	In none of the patients have UDCA adverse events (such as diarrhea or acute deterioration of liver tests) been observed.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Serious[3]	Not serious				Serious [4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- Jacquemin E, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. Hepatology 1997 Mar;25(3):519-23.Heubi JE, et al. Open-label Phase 3 Continuation Study of Cholic Acid in Patients With Inborn Errors of Bile Acid Synthesis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020 Apr;70(4):423-429.

Footnotes:

***Since the majority of included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] Zero stars in the comparability domain of the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) was also considered to be of high risk of bias.

[2] We downgraded due to serious indirectness, because not present direct comparison between ursodeoxycholic acid and no treatment.

[3] We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in the included study.

[4] We downgraded once due to serious indirectness in the included study.

U2025 PICO 11 (Keine neue Evidenz)

Population: MDR3 deficiency / PFIC type 3 / Low phospholipid associated cholestasis # LPAC
Intervention: Therapy with ursodeoxycholic acid (UDCA)
Comparison: No therapy
Outcome: Gall stones # bile stones

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed one cohort studies by **Gille et al 2020**.

The following studies in narrative GRADE assessment:
Gille et al 2020 investigates ursodeoxycholic acid treatment in 24 patients with LPAC syndrome in a cohort study setting, which represents indirect evidence for the PICO question, as the comparison of no therapy is not available.
In summary, only indirect evidence is available for the PICO question.
An update of the systematic literature search was carried out in January 2025. Thereby no new studies were identified for this PICO question.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Gall stones

- **Gille et al 2020** investigates ursodeoxycholic acid treatment in 24 patients with LPAC syndrome in a cohort study setting and investigated the effect on bile stones.
- Because the included studies are observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 1**).
- As specified in the SoF **table 1**, the cohort study by **Gille et al 2020** reported the following findings:
- Stones were present only in three patients (13%). Among patients who had no history of cholecystectomy, gallstones were detected in six (43%), and gallbladder sludge was found in two (14%).
  Treatment with UDCA was administered to 18 patients (75%) and was effective in 17 patients (94%).
  In summary, the authors report that UDCA is effective and has a rapid and positive impact on symptomatology (94% efficacy with an average onset of action of 3.4 weeks in our study). This observation suggests that symptoms are not directly related to stones, but may be due to inflammation of intrahepatic bile ducts or to cholesterol crystals not detected by echography.
- In conclusion these findings suggest that UDCA treatment in LPAC patients improves symptoms. To what extent this effect is related to gallstones, could not be evaluated on basis of this study.
- We did not downgrade due to indirectness, although **Gille et al 2020** did not present a direct comparison between UDCA and no therapy, but in consideration of other investigated comparisons and scarcity of the literature we refrained from downgrading.
- We downgraded once due to high risk of bias in all of the included studies.
- No downgrades were performed due to inconsistency or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Gall stones" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 11: Ursodeoxycholic acid vs no therapy: Gall stones

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Impre-cision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Gille et al 2020	Serious [1]	24 children with LPAC syndrome	UDCA	No comparison	Gall stones	Not serious	Not serious	Treatment with UDCA was administered to 18 patients (75%). Among the six patients who were not treated, three were asymptomatic and three refused to take the medication. 12 patients' (67%) adherence to UDCA treatment was considered "good." Treatment with UDCA was effective in 17 patients (94%). Despite UDCA efficacy, biliary pain recurred in five patients (28%), three of whom adhered well to treatment guidelines. Interestingly, among these five patients, four had a genetic susceptibility that could contribute to the recurrence of symptoms. UDCA is effective and has a rapid and positive impact on symptomatology (94% efficacy with an average onset of action of 3.4 weeks in our study). This observation suggests that symptoms are not directly related to stones, but may be due to inflammation of intrahepatic bile ducts or to cholesterol crystals not detected by echography.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Gall stones	Serious[2]	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Gille N, et al. Low phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: A rare cause of acute pancreatitis that should not be neglected. World J Hepatol 2020 Jun 27;12(6):312-322.**

Footnotes:

***Since the majority of included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 Zero stars in the comparability domain of the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) was considered to be of high risk of bias.

2 We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in all of the included studies.

U2025 PICO 12

Population: Bile acid synthesis defects (congenital bile acid synthesis defects)
Intervention: Therapy with primary bile acids #cholic acid, chenodeoxycholic acid
Comparison: ursodeoxycholic acid or no therapy (control)
Outcome: Hyperbilirubinemia # Jaundice

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed 7 studies for this PICO question, two cohort studies by **Gonzalez et al 2018** and **Gonzalez et al 2009**, as well as five case reports by **Horslen et al 1992**, **Ichimiya et al 1990**, **Ito et al 2016, Pham et al 2022** and **Wang et al 2020**.
In addition, two non-randomized controlled trials were submitted by guideline expert working members by **Heubi et al 2017 and Heubi et al 2020**.

Due to availability of superior evidence in the form of non-randomized controlled trials and cohort studies we chose to omit the case reports by **Horslen et al 1992**, **Ichimiya et al 1990**, **Ito et al 2016, Pham et al 2022** and **Wang et al 2020** in the narrative GRADE assessment.
The studies by **Gonzalez et al 2018** and **Heubi et al 2020** represents a long-term extension from the original publications from **Gonzalez et al 2009** and **Heubi et al 2017.**
Due to the primary study being the same but with additional, often long-term outcomes, we decided to include both versions of these articles and discuss them together, so as not to create an impression of false balance, since the included patients are the same.

The following studies in narrative GRADE assessment:
Heubi et al 2017 compares oral cholic acid pre vs. post treatment in 79 patients with bile acid synthesis defects in a non-randomized open-label setting, which represents indirect evidence for the PICO question, as the comparison of ursodeoxycholic acid or no therapy (control) is not available. **Heubi et al 2020** is an extension of the initial study by **Heubi et al 2017** with long-term data for the remaining 53 patients with bile acid synthesis.
Gonzalez et al 2009 compares oral cholic acid pre vs. post treatment in 15 patients with bile acid synthesis defects in a prospective cohort study setting, which represents indirect evidence for the PICO question, as the comparison of ursodeoxycholic acid or no therapy (control) is not available. **Gonzalez et al 2018** is an extension of the initial study by **Gonzalez et al 2009** and provides long-term data.
Since none of the included studies directly compares the intervention with either ursodeoxycholic acid (UDCA) or no therapy (control), but rather pre-post intervention we consider the available literature to be indirect to the PICO question.

An update of the systematic literature search was carried out in January 2025. Thereby the open label single group study of **Suzuki et al. 2024** was identified. The authors described the safety of switching therapy from chenodeoxycholic acid to cholic acid, which we consider as indirect evidence to the PICO question as no comparison with either UDCA or no therapy was performed (pre-post intervention).

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Hyperbilirubinemia /Jaundice

- **Heubi et al 2017** and **Heubi et al 2020** compare oral cholic acid pre vs. post treatment in 79 patients with bile acid synthesis defects in a non-randomized open-label setting and investigated the effect on serum bilirubin.
- **Gonzalez et al 2009** and **Gonzalez et al 2018** compare oral cholic acid pre vs. post treatment in 15 patients with bile acid synthesis defects in a prospective cohort study setting and investigated the effect on bile acids and jaundice.
- Because the included studies are non-randomized controlled trials and observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 1**).
- As specified in the SoF **table 1**, the non-randomized trial by **Heubi et al 2017** and **Heubi et al 2020** reported improvements in serum pre-treatment vs posttreatment for all categories (total, direct, indirect, and not otherwise specified), but the effect was only significant for direct bilirubin.
  In the extension the authors report changes in total serum bilirubin from baseline and compare them in best and worst analyses, overall and for subgroups of treatment naïve, previously treated, SED, Zellweger diseases.
  In addition, significant urinary bile acids decreases were observed in a baseline-to-best analysis for the overall population (P = 0.003), as well as subgroups for treatment naïve, previously treated and SED patients.
- The cohort study by **Gonzalez et al 2018** reported Jaundice (present in 7/15 at baseline) disappearing within a few weeks after treatment with the intervention.
  In the extension the authors describe patients with 3β-HSD deficiency and their tendency for developing atypical urinary bile acids, which were dramatically reduced in the initial study with 10 years follow-up, as well as in the extension with 21.9 years of follow-up (reduction by 300 fold (mean: 0.064 µmol/mmol creatinine) and were undetectable in six patients.
- <u>In conclusion, all of the included studies report favorable effects of oral cholic acids in patients with bile synthesis defects regarding jaundice, as well as potential surrogate parameters, such as bilirubin or urinary bile acids.</u>
- We downgraded due to serious indirectness, because **Heubi et al 2017, Heubi et al 2020 and Gonzalez et al 2018** did not present a direct comparison between primary bile acids and ursodeoxycholic acid or no therapy (control).
- We downgraded once due to high risk of bias in all of the included studies.
- No downgrades were performed due to heterogeneity or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Jaundice" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 12: Bile acid, cholic acids vs. ursodeoxycholic acid or no therapy (control): Jaundice

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Gonzalez et al 2009	Serious [1]	15 patients with bile acid synthesis defects	Oral cholic acid	Pre-post comparison	Jaundice	Serious [2]	Not serious	With CA therapy, the clinical condition improved dramatically in all children. Jaundice disappeared within a few weeks.
Gonzalez et al 2018	Serious [1]	13 patients with 3β-HSD deficiency	Oral cholic acid	Pre-post comparison	Development of atypical urinary bile acids	Serious [2]	Not serious	Dramatically reduced in the initial study with 10 years follow-up, as well as in the extension with 21.9 years of follow-up (reduction by 300 fold (mean: 0.064 µmol/mmol creatinine) and were undetectable in six patients.
Heubi et al 2017	Serious [1]	79 patients with bile acid synthesis defects	Oral cholic acid	Pre-post comparison	Mean serum bilirubin	Serious [2]	Not serious	Decrease for each bilirubin category (total, direct, indirect, and not otherwise specified), but the decrease (from 3.5 to 0.6 mg/dL) was statistically significant only for direct bilirubin (P < 0.001)
Heubi et al 2020	Serious [1]	79 patients with bile acid synthesis defects	Oral cholic acid	Pre-post comparison	Urinary bile acids.	Serious [2]	Not serious	Significant urinary bile acids decreases were observed in a baseline-to-best analysis for the overall population (P = 0.003) treatment- naive (P = 0.017) previously treated (P = 0.030) SEDs (P = 0.003) ZSDs not significant
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Jaundice	Serious[3]	Not serious				Serious [4]	Not serious	None

GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*			

References:

- Heubi JE et al. Oral Cholic Acid Is Efficacious and Well Tolerated in Patients With Bile Acid Synthesis and Zellweger Spectrum Disorders. J Pediatr Gastroenterol Nutr . 2017 Sep;65(3):321-326.
- Heubi JE, et al. Open-label Phase 3 Continuation Study of Cholic Acid in Patients With Inborn Errors of Bile Acid Synthesis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020 Apr;70(4):423-429.
- Gonzalez E, et al. Cholic acid for primary bile acid synthesis defects: a life-saving therapy allowing a favorable outcome in adulthood. Orphanet J Rare Dis. 2018; 13: 190.
- Gonzalez E, et al. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy. Gastroenterology 2009 Oct;137(4):1310-1320.e1-3.

Footnotes:

***Since the included studies were non-randomized trials or observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] Four domains in the Cochrane risk of bias tool 1 were considered to be of high risk of bias (Heubi et al), 0 stars in the comparability domain of the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) was also considered to be of high risk of bias (Gonzalez et al)

[2] We downgraded due to serious indirectness, because not present direct comparison between cholic acid and ursodeoxycholic acid or no treatment.

[3] We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in both of the included studies.

[4] We downgraded once due to serious indirectness because all included studies are indirect.

Endpoint: Adverse events.

- **Heubi et al 2017** and **Heubi et al 2020** compares oral cholic acid pre vs. post treatment in 79 patients with bile acid synthesis defects in a non-randomized open label setting and investigated the effect on serum bilirubin.
- **Gonzalez et al 2018** compares oral cholic acid pre vs. post treatment in 15 patients with bile acid synthesis defects in a prospective cohort study setting and investigated the effect on bile acids and jaundice.
- During the 2025 literature update the open label single arm study of **Suzuki et al. 2024** was included in the present analysis. Suzuki et al. 2024 described the safety of switching from chenodeoxycholic acid to cholic acid in 4 Japanese patients with bile acid synthesis disorders.

- Because the included studies are non-randomized controlled trials and observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 2**).
- As specified in the SoF **table 2**, the non-randomized trial by **Heubi et al 2017** and **Heubi et al 2020** reported 114 events of AE in 38/79 (48%) of patients, with more patients affected in the single enzyme defects (SED) subgroup (44 events in 21 patients (42%)) than in the Zellweger syndrome (ZSD) subgroup (70 events in 17 patients (59%)), but overall more events in the ZSD than in the SED subgroup.
  Regarding SAEs the authors reported 28 events in 16/79 (20%) of patients, with less events in the single enzyme defects (SED) (6 events in 5 patients (10%)) than in the Zellweger syndrome (ZSD) subgroup (22 events in 11 (22%)).
  Overall 21 deaths occurred in 21/79 (27%) of the total patients, less events occurred in the SED subgroup (7 events in 7 patients (14%)) than ZSD subgroup (14 events in 14 patients (28%)).
  In total, three treatment-related AEs (TEAE) occurred in 2/79 patients (3%); all of which in the SED subgroup.
  There were not treatment related SAEs.
  Adverse events leading to drug discontinuation were reported in 6 events in 4/79 (5%) of patients, of which 3 events in 3 (6%) of patients in the SED subgroup and 3 events in 1 (2%) of the ZSD subgroup.
- The cohort study by **Gonzalez et al 2018** reported no single case of serious adverse events within a cumulative duration of treatment of more than 180 patient years
- **Suzuki et al. 2024** reported that treatment-related AE occurred in all patients with the most common events were nasopharyngitis and seasonal allergies (both occurring in 50% of the patients). Furthermore, hypocalcemia occurred in one patient, which was considered as possibly being related to treatment. There were no TEAEs or SAEs for which the study drug had to be discontinued or withdrawn.
- In conclusion, the evidence in the included studies reporting use of oral cholic acids in patients with bile synthesis defects is heterogenous in regard to the adverse events. The long-term observation by **Gonzalez et al 2018** only reports SAEs, of which none occurred, as opposed to the large non-randomized controlled trial by **Heubi et al 2020** which reports SAEs in 20% of the patients. Additionally, Suzuki et al. 2024 reported no TEAE or SAE which led to study drug discontinuation after switching from chenodeoxycholic acid to cholic acid in small sample size.
  The lack of available data and the considerable difference prevent us making assumptions regarding the overall rate.
- We downgraded due to serious indirectness, because **Heubi et al 2017, Heubi et al 2020, Gonzalez et al 2018** and **Suzuki et al. 2024** did not present a direct comparison between primary bile acids and ursodeoxycholic acid or no therapy (control).

- We downgraded once due to high risk of bias in all of the included studies.
- We downgraded once due serious imprecision in the observed results (see above for discussion).
- No downgrades were performed due to inconsistency.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint “adverse events” was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 12: Bile acid, cholic acids vs. ursodeoxycholic acid or no therapy (control): Adverse events

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Gonzalez et al 2009	Serious [1]	15 patients with bile acid synthesis defects	Oral cholic acid	Pre-post comparison	Jaundice	Serious [2]	Not serious	With CA therapy, the clinical condition improved dramatically in all children. Jaundice disappeared within a few weeks.
Heubi et al 2017	Serious [1]	79 patients with bile acid synthesis defects	Oral cholic acid	Pre-post comparison	Adverse events (AE)	Serious [2]	Not serious	overall 114 events in 38/79 (48%) of patients Subgroup: SED 44 events in 21 (42%) of patients ZSD 70 events in 17 (59%) of patients
Heubi et al 2017	Serious [1]	79 patients with bile acid synthesis defects	Oral cholic acid	Pre-post comparison	Serious adverse events (SAE)	Serious [2]	Not serious	overall 28 events in 16/79 (20%) of patients Subgroup: SED 6 events in 5 (10%) of patients ZSD 22 events in 11 (22%) of patients
Heubi et al 2017	Serious [1]	79 patients with bile acid synthesis defects	Oral cholic acid	Pre-post comparison	Deaths	Serious [2]	Not serious	overall 21 events in 21/79 (27%) of patients Subgroup: SED 7 events in 7 (14%) of patients ZSD 14 events in 14 (28%) of patients
Heubi et al 2017	Serious [1]	79 patients with bile acid	Oral cholic acid	Pre-post comparison	Treatment-related adverse events	Serious [2]	Not serious	overall 3 events in 2/79 (3%) of patients Subgroup: SED 3 events in 2 (4%) of patients ZSD 0 events in 0 (0%) of patients

		synthesis defects						
Heubi et al 2017	Serious [1]	79 patients with bile acid synthesis defects	Oral cholic acid	Pre-post comparison	Treatment-related SAE	Serious [2]	Not serious	overall 0 events in 0/79 (0%) of patients Subgroup: SED 0 events in 0 (0%) of patients ZSD 0 events in 0 (0%) of patients
Heubi et al 2017	Serious [1]	79 patients with bile acid synthesis defects	Oral cholic acid	Pre-post comparison	AE leading to drug discontinuation	Serious [2]	Not serious	overall 6 events in 4/79 (5%) of patients Subgroup: SED 3 events in 3 (6%) of patients ZSD 3 events in 1 (2%) of patients
Suzuki et al. 2024	Serious[1]	4 patients with bile acid synthesis defects	Switching therapy from chenodeoxycholic acid to cholic acid	Pre-post comparison	TEAE, SAE	Serious [2]	Not serious	TEAEs occurred in all patients (20 events in total), and the most common TEAEs in the overall population were nasopharyngitis and seasonal allergies (both occurring in 50 % of patients). Hypocalcemia as a TEAE occurred in one patient (P1), which was considered as possibly being related to treatment. There were no TEAEs or SAEs for which the study drug had to be discontinued or withdrawn.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Serious[3]	Not serious				Serious [4]	Serious[5]	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- Heubi JE et al. Oral Cholic Acid Is Efficacious and Well Tolerated in Patients With Bile Acid Synthesis and Zellweger Spectrum Disorders. J Pediatr Gastroenterol Nutr . 2017 Sep;65(3):321-326.

- Heubi JE, et al. Open-label Phase 3 Continuation Study of Cholic Acid in Patients With Inborn Errors of Bile Acid Synthesis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020 Apr;70(4):423-429.
- Gonzalez E, et al. Cholic acid for primary bile acid synthesis defects: a life-saving therapy allowing a favorable outcome in adulthood. Orphanet J Rare Dis. 2018; 13: 190.
- Gonzalez E, et al. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy. Gastroenterology 2009 Oct;137(4):1310-1320.e1-3.
- Suzuki, Mitsuyoshi. Efficacy and safety of switching therapy from chenodeoxycholic acid to cholic acid in Japanese patients with bile acid synthesis disorders. Molecular genetics and metabolism reports. 41. 2024.

Footnotes:
***Since the included studies were non-randomized trials or observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
[1] Four domains in the Cochrane risk of bias tool 1 were considered to be of high risk of bias (Heubi et al), 0 stars in the comparability domain of the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) was also considered to be of high risk of bias (Gonzalez et al), National Institutes of Health (NIH) Quality Assessment Tool for before-after (pre-post) studies with no control group: Overall risk of bias: Poor (Selection criteria not reported, unclear if included patients were representative, small sample size, blinding not reported) (Suzuki et al. 2024)
[2] We downgraded due to serious indirectness, because not present direct comparison between cholic acid and ursodeoxycholic acid or no treatment.
[3] We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in both of the included studies.
[4] We downgraded once due to serious indirectness because all included studies are indirect.
[5] We downgraded once due serious imprecision in the observed results (see above for discussion).

Endpoint: Adverse events.

- **Gille et al 2020** investigates ursodeoxycholic acid treatment in 24 patients with LPAC syndrome in a cohort study setting and investigated the effect on bile stones.
- Because the included studies are observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 2**).
- As specified in the SoF **table 2**, the cohort study by **Gille et al 2020** reported that UDCA was well-tolerated and only two patients (11%) experienced side effects, none of which were severe enough to warrant treatment discontinuation.
- In conclusion these findings suggest that UDCA treatment in LPAC patients was generally well tolerated. Due to the nature of the included studies the available literature does not allow drawing meaningful conclusions regarding the adverse event rates of UDCA on bile stones in comparison to no treatment.
- We did not downgrade due to indirectness, although **Gille et al 2020** did not present a direct comparison between UDCA and no therapy, but in consideration of other investigated comparisons and scarcity of the literature we refrained from downgrading.
- We downgraded once due to high risk of bias in all of the included studies.
- No downgrades were performed due to inconsistency or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Adverse events" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 11: Ursodeoxycholic acid vs no therapy: Adverse events

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Gille et al 2020	Serious [1]	24 children with LPAC syndrom	UDCA	No comparison	Adverse events	Not serious	Not serious	UDCA was well-tolerated: only two patients (11%) experienced side effects (nausea and diarrhea) which required lowering their dosage. No patients experienced side effects strong enough to completely stop the treatment.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Serious[2]	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Gille N, et al. Low phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: A rare cause of acute pancreatitis that should not be neglected. World J Hepatol 2020 Jun 27;12(6):312-322.**

Footnotes:

***Since the majority of included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 Zero stars in the comparability domain of the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) was also considered to be of high risk of bias.

2 We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in both of the included studies.

Endpoint: Adverse events.

- **Heubi et al 2017** and **Heubi et al 2020** compares oral cholic acid pre vs. post treatment in 79 patients with bile acid synthesis defects in a non-randomized open label setting and investigated the effect on serum bilirubin.
- **Gonzalez et al 2018** compares oral cholic acid pre vs. post treatment in 15 patients with bile acid synthesis defects in a prospective cohort study setting and investigated the effect on bile acids and jaundice.
- During the 2025 literature update the open label single arm study of **Suzuki et al. 2024** was included in the present analysis. Suzuki et al. 2024 described the safety of switching from chenodeoxycholic acid to cholic acid in 4 Japanese patients with bile acid synthesis disorders.

- Because the included studies are non-randomized controlled trials and observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 2**).
- As specified in the SoF **table 2**, the non-randomized trial by **Heubi et al 2017** and **Heubi et al 2020** reported 114 events of AE in 38/79 (48%) of patients, with more patients affected in the single enzyme defects (SED) subgroup (44 events in 21 patients (42%)) than in the Zellweger syndrome (ZSD) subgroup (70 events in 17 patients (59%)), but overall more events in the ZSD than in the SED subgroup.

Regarding SAEs the authors reported 28 events in 16/79 (20%) of patients, with less events in the single enzyme defects (SED) (6 events in 5 patients (10%)) than in the Zellweger syndrome (ZSD) subgroup (22 events in 11 (22%)).
Overall 21 deaths occurred in 21/79 (27%) of the total patients, less events occurred in the SED subgroup (7 events in 7 patients (14%)) than ZSD subgroup (14 events in 14 patients (28%)).
In total, three treatment-related AEs (TEAE) occurred in 2/79 patients (3%); all of which in the SED subgroup.
There were not treatment related SAEs.
Adverse events leading to drug discontinuation were reported in 6 events in 4/79 (5%) of patients, of which 3 events in 3 (6%) of patients in the SED subgroup and 3 events in 1 (2%) of the ZSD subgroup.

- The cohort study by **Gonzalez et al 2018** reported no single case of serious adverse events within a cumulative duration of treatment of more than 180 patient years
- **Suzuki et al. 2024** reported that treatment-related AE occurred in all patients with the most common events were nasopharyngitis and seasonal allergies (both occurring in 50% of the patients). Furthermore, hypocalcemia occurred in one patient, which was considered as possibly being related to treatment. There were no TEAEs or SAEs for which the study drug had to be discontinued or withdrawn.
- In conclusion, the evidence in the included studies reporting use of oral cholic acids in patients with bile synthesis defects is heterogenous in regard to the adverse events. The long-term observation by **Gonzalez et al 2018** only reports SAEs, of which none occurred, as opposed to the large non-randomized controlled trial by **Heubi et al 2020** which reports SAEs in 20% of the patients. Additionally, Suzuki et al. 2024 reported no TEAE or SAE which led to study drug discontinuation after switching from chenodeoxycholic acid to cholic acid in small sample size.
  The lack of available data and the considerable difference prevent us making assumptions regarding the overall rate.

- We downgraded due to serious indirectness, because **Heubi et al 2017, Heubi et al 2020, Gonzalez et al 2018** and **Suzuki et al. 2024** did not present a direct comparison between primary bile acids and ursodeoxycholic acid or no therapy (control).
- We downgraded once due to high risk of bias in all of the included studies.
- We downgraded once due serious imprecision in the observed results (see above for discussion).
- No downgrades were performed due to inconsistency.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "adverse events" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 12: Bile acid, cholic acids vs. ursodeoxycholic acid or no therapy (control): Adverse events

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Gonzalez et al 2009	Serious [1]	15 patients with bile acid synthesis defects	Oral cholic acid	Pre-post comparison	Jaundice	Serious [2]	Not serious	With CA therapy, the clinical condition improved dramatically in all children. Jaundice disappeared within a few weeks.
Heubi et al 2017	Serious [1]	79 patients with bile acid synthesis defects	Oral cholic acid	Pre-post comparison	Adverse events (AE)	Serious [2]	Not serious	overall 114 events in 38/79 (48%) of patients Subgroup: SED 44 events in 21 (42%) of patients ZSD 70 events in 17 (59%) of patients
Heubi et al 2017	Serious [1]	79 patients with bile acid synthesis defects	Oral cholic acid	Pre-post comparison	Serious adverse events (SAE)	Serious [2]	Not serious	overall 28 events in 16/79 (20%) of patients Subgroup: SED 6 events in 5 (10%) of patients ZSD 22 events in 11 (22%) of patients
Heubi et al 2017	Serious [1]	79 patients with bile acid synthesis defects	Oral cholic acid	Pre-post comparison	Deaths	Serious [2]	Not serious	overall 21 events in 21/79 (27%) of patients Subgroup: SED 7 events in 7 (14%) of patients ZSD 14 events in 14 (28%) of patients
Heubi et al 2017	Serious [1]	79 patients with bile acid	Oral cholic acid	Pre-post comparison	Treatment-related adverse events	Serious [2]	Not serious	overall 3 events in 2/79 (3%) of patients Subgroup: SED 3 events in 2 (4%) of patients ZSD 0 events in 0 (0%) of patients

		synthesis defects						
Heubi et al 2017	Serious [1]	79 patients with bile acid synthesis defects	Oral cholic acid	Pre-post comparison	Treatment-related SAE	Serious [2]	Not serious	overall 0 events in 0/79 (0%) of patients Subgroup: SED 0 events in 0 (0%) of patients ZSD 0 events in 0 (0%) of patients
Heubi et al 2017	Serious [1]	79 patients with bile acid synthesis defects	Oral cholic acid	Pre-post comparison	AE leading to drug discontinuation	Serious [2]	Not serious	overall 6 events in 4/79 (5%) of patients Subgroup: SED 3 events in 3 (6%) of patients ZSD 3 events in 1 (2%) of patients
Suzuki et al. 2024	Serious[1]	4 patients with bile acid synthesis defects	Switching therapy from chenodeoxycholic acid to cholic acid	Pre-post comparison	TEAE, SAE	Serious [2]	Not serious	TEAEs occurred in all patients (20 events in total), and the most common TEAEs in the overall population were nasopharyngitis and seasonal allergies (both occurring in 50 % of patients). Hypocalcemia as a TEAE occurred in one patient (P1), which was considered as possibly being related to treatment. There were no TEAEs or SAEs for which the study drug had to be discontinued or withdrawn.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Serious[3]	Not serious				Serious [4]	Serious[5]	None
GRADE	⨁⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Heubi JE et al. Oral Cholic Acid Is Efficacious and Well Tolerated in Patients With Bile Acid Synthesis and Zellweger Spectrum Disorders. J Pediatr Gastroenterol Nutr . 2017 Sep;65(3):321-326.**

- **Heubi JE, et al. Open-label Phase 3 Continuation Study of Cholic Acid in Patients With Inborn Errors of Bile Acid Synthesis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020 Apr;70(4):423-429.**
- **Gonzalez E, et al. Cholic acid for primary bile acid synthesis defects: a life-saving therapy allowing a favorable outcome in adulthood. Orphanet J Rare Dis. 2018; 13: 190.**
- **Gonzalez E, et al. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy. Gastroenterology 2009 Oct;137(4):1310-1320.e1-3.**
- Suzuki, Mitsuyoshi. Efficacy and safety of switching therapy from chenodeoxycholic acid to cholic acid in Japanese patients with bile acid synthesis disorders. Molecular genetics and metabolism reports. 41. 2024.

Footnotes:

***Since the included studies were non-randomized trials or observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] Four domains in the Cochrane risk of bias tool 1 were considered to be of high risk of bias (Heubi et al), 0 stars in the comparability domain of the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) was also considered to be of high risk of bias (Gonzalez et al), National Institutes of Health (NIH) Quality Assessment Tool for before-after (pre-post) studies with no control group: Overall risk of bias: Poor (Selection criteria not reported, unclear if included patients were representative, small sample size, blinding not reported) (Suzuki et al. 2024)

[2] We downgraded due to serious indirectness, because not present direct comparison between cholic acid and ursodeoxycholic acid or no treatment.

[3] We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in both of the included studies.

[4] We downgraded once due to serious indirectness because all included studies are indirect.

[5] We downgraded once due serious imprecision in the observed results (see above for discussion).

U2025 PICO 14

Population: Patients with GCS / PFIC Screening for hepatobiliary malignancies #HCC, CCA
Intervention: Structured Surveillance (AFP / ultrasound elective, on regular basis)
Comparison: No Structured Surveillance
Outcome: Malignancy: Diagnosis (timepoint of) and outcome

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed 16 studies for this PICO question, one retrospective cohort study by **Alhammad et al 2016**, as well as 15 case reports/series by **Alsalloom et al 2013**, **Kang et al 2019, Kim et al 2005**, **Kniseley et al 2006, Le Bail et al 1990, Park et al 2016, Rabinovitz et al 1989, Richter et al 2005, Schindler 2021, Schoen et al 2021, Tajima et al 2001, Tsai et al 2010, Vilarinho 2014, Wetli et al 2010**.

The studies by Kang et al 2019, Park et al 2016 and Vilarinho 2014 did not conduct a screening for HCC but rather investigate the relationship between clinical and genetic profiles and were consequently excluded from the GRADE assessment.

The following studies were included in the narrative GRADE assessment:
Alhammad et al 2015 describes various imaging methods for HCC screening in a cohort of 39 children with ALGS.
Alsalloom et al 2013 describes ultrasound imaging for HCC screening in a boy with PFIC2.
Ennaifer et al 2016 reports various imaging methods for an adolescent ALGS patient with HCC.
Kim et al 2005 reports imaging in three 4-month old boys with ALGS and jaundice.
Kniseley et al 2006 reports 11 cases of pediatric HCC in PFIC patients, which we consider indirect evidence.
Le Bail et al 1990 reports a 48-year-old male undergoing liver transplantation for non-resectable HCC, which we consider indirect evidence.
Rabinovitz et al 1989 reports imaging and biopsy of four siblings with ALGS.
Richter et al 2005 reports a one-month old child with PFIC2 undergoing liver transplantation and imaging, which we consider indirect evidence.
Schindler 2021 reports a case of 58-year-old woman with ALGS undergoing imaging for HCC screening.
Schoen et al 2021 reports a 38-year-old man with ALGS undergoing screening for HCC.
Tajima et al 2001 reports a 12-year-old boy with ALGS and liver failure undergoing liver transplantation, which we consider indirect evidence.

Tsai et al 2010 reports a 29-year old woman with ALGS with cholestatis undergoing screening.
Wetli et al 2010 reports a 3-year-old child with biliary cirrhosis undergoing imaging and liver transplantation, which we consider indirect evidence.

An updated systematic literature review was performed in January 2025. In the process, one new systematic review and meta-analysis by **Kavallar et al. 2023** was identified. This study investigated the management and outcomes after liver transplantation compared between the different PFIC types in 79 observational studies. They only report the occurrence of HCC of patients with PFIC 1-4, which we consider indirect evidence.

In summary we consider all of the included studies to be indirect evidence, as none of the studies directly compares structured surveillance with no structured /absent structured screening. In addition, several studies describe already established HCC diagnoses in single cases undergoing liver transplantation which we also consider to be indirect evidence.

Endpoint: Malignancy: Diagnosis (timepoint of) and outcome

- **Alhammad et al 2015** describes various imaging methods for HCC screening in a cohort of 39 children with ALGS. The authors conclude that the presence of a large nodule adjacent to the right portal vein appears to be a common finding in in ALGS.
- **Alsalloom et al 2013** describes ultrasound imaging for HCC screening in a boy with PFIC2. The authors conclude that radiology (US) is simply no sufficient to exclude HCC, and PFIC2 patients require routing screening of AFP concentration.
- **Ennaifer et al 2016** reports various imaging methods for an adolescent ALGS patient with HCC. The authors conclude that the presence of a large hepatic nodule ALGS can be benign in patients also predisposed to hepatocellular carcinoma and cautious evaluation with MRI before liver transplantation is mandatory.
- **Kim et al 2005** reports imaging in three 4-month old boys with ALGS and jaundice. The authors conclude that due to the unusual liver histology and early onset of HCC, careful clinicopathologic correlations and close monitoring are required for the diagnosis of ALGS and for the early detection of hepatocellular carcinoma.
- **Kniseley et al 2006** reports 11 cases of pediatric HCC in PFIC patients and conclude that PFIC associated with BSEP deficiency represents a
  previously unrecognized risk for HCC in young children and that Immunohistochemical evidence of BSEP deficiency correlates well with demonstrable mutation in ABCB11.
- **Le Bail et al 1990** reports a 48-year-old male undergoing liver transplantation for non-resectable HCC. The authors conclude that malignant transformation in Alagille syndrome seems to be extremely rare and evolve very slowly, which could be an argument for partial hepatectomy and, if necessary, liver transplantation.
- **Rabinovitz et al 1989** reports imaging and biopsy of four siblings with ALGS. The authors conclude that ALGS, or at least chronic cholestasis, may be a predisposing factor for the development of HCC and annual determination of alpha feto-protein and abdominal CT scan may detect the development of HCC.
- **Richter et al 2005** reports a one-month old child with PFIC2 undergoing liver transplantation and imaging. The authors conclude from this case that PFIC may induce hepatoblastoma and that children with liver cirrhosis should undergo routine screening of serum AFP concentration.
- **Schindler 2021** reports a case of 58-year-old woman with ALGS undergoing imaging for HCC screening. The authors conclude
- **Schoen et al 2021** reports a 38-year-old man with ALGS undergoing screening for HCC. The authors conclude that ALGS-causing variants could confer risk for developing HCC regardless of phenotypic severity and highlight a need for a cancer screening protocol that would enable early detection and treatment in this at-risk population.
- **Tajima et al 2001** reports a 12-year-old boy with ALGS and liver failure undergoing liver transplantation. The authors conclude that in the presence of Alagille syndrome, a diagnosis of hepatic nodular hyperplasia should be considered when large vessels are demonstrated within the lesion.

- **Tsai et al 2010** reports a 29-year old woman with ALGS with cholestatis undergoing screening. The authors conclude that ALGS affects multiple organ systems and therfore preoperative evaluation of cardiac, hematologic, and hepatic function should be considered.
- **Wetli et al 2010** reports a 3-year-old child with biliary cirrhosis undergoing imaging and liver transplantation- The authors conclude that ALGS is a rare disease resulting in cirrhosis of the liver in children. Complications include focal liver lesions such as HCC and US follow-up studies are mandatory to detect them as early as possible. Contrast- enhanced dynamic imaging of the liver is recommended to characterize these lesions and plays an important role for further management.
- **Kavallar et al. 2023** reports outcomes after liver transplantations in patients with PFIC 1-4 from 79 studies, including the occurrence of HCC. The highest incidence of HCC was reported in patients with PFIC 4 (13.8 %; 4/29), followed by PFIC 2 (3.6 %; 12/252)and PFIC 3 (1.9 %; 2/105).
- Because the included studies are non-randomized controlled trials and observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 1**).
- In conclusion, the presented literature is highly heterogenous and indirect for the PICO question as the direct comparison of structured screening with no structured screening regarding the diagnosis (timepoint of) is simply not investigated. However looking at the conclusions of the presented articles several studies advocate structured screening in general, and screening of alpha feto-protein (AFP) in particular (Alsalloom et al 2013, Rabinovitz et al 1989, Richter et al 2005), but these results represent very low quality evidence, which should be taken into consideration.
- We downgraded due to serious indirectness, because none of the studies provide a direct comparison according to the PICO question and, in some studies, investigate already established diagnoses of HCC.
- We downgraded once due to high risk of bias in all of the included studies. The overwhelming majority of evidence stems from case reports which we consider to be high risk of bias in of themselves.
- No downgrades were performed due to heterogeneity or imprecision.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Malignancy: Diagnosis (timepoint of) and outcome" was rated as VERY LOW (⨁⊖⊖⊖).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 06 AG 5.3d Outcome "Malignancy: Diagnosis (timepoint of) and outcome"

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Alhammad et al. (2015)	Retrospective cohort study	Serious	n = 39 children with ALGS (19 boys, 20 girls; aged 0.5–18 years with mean age 8.9 years and median age 8 years)	Screening using genetics, US, CT, MRT	Pre-Post	Lesions: focal hepatic, other hepatic, extrahepatic	Focal hepatic lesions were seen in 12 of the 39 (30%) children, solitary in 11 and multiple in 1. Ten of these children had a large nodule adjacent to the right portal vein. The median diameter of the lesions was 8.1 cm (range 5.6–9.8 cm). Magnetic resonance imaging features and pathology in available cases were suggestive of a regenerative nodule. α-fetoprotein levels were normal in all except 1 child who had mild elevation. Changes suggestive of cirrhosis on imaging were seen in 15 of the 39 (38.4%) children. The spleen was enlarged in 23 patients, with additional ascites and portosystemic collaterals present in 9 (23%) subjects. Seven of these 9 children had focal hepatic lesions. Ten out of 39 (25.6%) children showed a focal lesion in the spleen that included splenic cyst in 3, calcification in 2, infarction 1, and nonspecific focal abnormality in 4. Sixteen of the 39 (41%) children had a renal abnormality on imaging. Renal abnormalities on imaging included cysts (5), scarred kidney (4), multicystic dysplastic kidney (2), echogenic parenchyma (2), duplex collecting system (2), Wilms tumor (1), horseshoe kidney (1), and nephrocalcinosis (1)
Alsalloom et al. (2013)	Case Report	Serious	An 11-month-old Saudi boy, known case of PFIC2(confirmed by immunohistochemistry) was admitted for liver transplant work up. There is no	Ultrasound abdomen showed heterogeneous parenchyma of the liver and there was no defined focal lesion, Because of unspecific radiological (US)	Pre-post		Serial sectioning of the liver about 1 cm interval shows green to tan-brown firm cut surface with focal nodule measuring 2 cm in maximum diameter and located in segment VIII. Histopathological examination revealed HCC in background of suggestive features of PFIC2. CD 34 stain showing canalicular (capillarization of sinusoids) positivity of the HCC. A final diagnosis of HCC complicating PFIC2 was eventually made.

			history of consanguinity.	picture, an initial radiological suspicious of HCC was not made. However, further radiological investigations are not done. Later, the patient underwent the total hepatectomy that weighing 900 g and measuring 18 x 14 x 6.5 cm.			
Ennaifer et al., (2016)	Case Report	Serious	15-year-old girl with known Alagille syndrome who developed severe liver cirrhosis was referred for evaluation for liver transplantation	Liver ultra sound, CT, MRI	Pre-post	Liver Translation	Liver ultra sound disclosed a large mass of the segment 4 of the liver, nodular in shape, isoechoic to the parenchymal liver, CT scan revealed an important hypertrophy of the segment 4 of the liver having a tumoral appearance isodense to the liver on unenhanced and enhanced CT. The contrast enhancing CT imaging showed normal hepatic vasculature coursing through the lesion. The remaining liver segments were atrophic. CT scan showed also portal hypertension changes such as splenomegaly and venous collateral vessels. MRI, performed several month later, demonstrated that the mass-like segment 4 was increased in size and appeared isointense on T2 weighted images. The left liver lobe was deeply hypotrophic. On enhanced MRI with gadolinium agents, the pseudotumorous lesion was slightly hyperintense on arterial phase and iso-intense on portal one. MRI showed also splenic necrotic foci areas and ascitis. Alpha foeto protein level was 1.5 ng/ml (normal range) and the diagnosis of hepatocellular carcinoma was ruled out. Liver biopsy was avoided because of haemostasis disorders and ascites, especially as transjugular route was not available. In view of these findings, a focal compensatory hyperplasia surrounded by an atrophic liver

							was the most likely. Therefore, she was listed for LT. Liver ultrasound performed 1 year later demonstrated the same findings, without any change in the characteristic ofthe lesion.
Kim et al., (2005)	Case Report	Serious	All three patients were boys and presented with jaundice. In addition, they had the characteristic facial appearance of Alagille syndrome with cardiac, vertebral, and eye anomalies, and all had passed acholic stools from the neonatal period Case no 1: 4-month old boy Case no 2: 4-month old boy	ultrasonography, CT, Hepato-splenomegaly, by bone scan, chest X-ray	Pre-post	Liver transplantation, Survival	Case no 1: Ultrasonography and CT revealed a 6 x 6.5 cm exophytic mass in the dome of the right liver lobe. The mass contained irregular cysts on ultrasonograms and a hyperattenuated area on CT scans before contrast administration, suggestive of tumor necrosis or bleeding. Free fluid was observed around the mass. Hepatosplenomegaly and diffuse nodularity of the liver suggested hepatic cirrhosis by ultrasonography. Serum a-fetoprotein was elevated at 289,000 ng/dL, but HBsAg and anti-HCV were negative. No metastatic lesions were found by bone scan or chest X-ray. One month later, a liver transplantation was performed. The resected liver showed a hepatocellular carcinoma of a single nodular, cirrhotomimetic, and macro-trabecular type with massive central hemorrhage. The surrounding liver tissue showed biliary cirrhosis. After liver transplantation, total bilirubin decreased to 1.4 mg/dL, and he was healthy 20- month posttransplantation. Case no 2: Abdominal ultrasonography showed a small gallbladder with a thick wall and irregular lumen. No hepatosplenomegaly was noted. When he was 4 years old, he suffered from malaise, poor oral intake, and sudden distension of the abdomen over a few days. His symptoms then escalated to respiratory difficulties and melena. Abdominal ultrasonography showed multiple variably sized (0.7–6.2 cm) hyperechoic nodules or masses in the liver, some of which enhanced well in the arterial phase CT scans (Fig. 2). Splenomegaly and massive ascites were seen, but no portal vein thrombosis was found. His serum a-fetoprotein was 41,400 ng/dL, and viral hepatitis markers were all negative. A liver biopsy of

							the masses showed hepatocellular carcinoma of cirrhotomimetic, mixed macro- and micro-trabecular type (Fig. 2). Treatment options were limited. The patient was discharged home and died Case no 3: A liver biopsy at 3 month of age revealed paucity of interlobular bile ducts, When he was 7 years old abdominal ultrasonography showed a large hypoechoic mass (7 cm in diameter) in the right lobe of the liver. The diffuse liver nodularity and splenomegaly suggested underlying liver cirrhosis. Viral hepatitis markers were all negative. A liver biopsy of the mass was diagnosed as hepatocellular carcinoma of cirrhotomimetic and macro-trabecular type. In addition, the younger brother of this patient also showed growth retardation without liver disease. The patient was lost to follow up after the diagnosis of hepatocellular carcinoma.
Knisely et al., (2006)	Case Report	Serious	11 cases of pediatric HCC in the setting of PFIC or “neonatal hepatitis” suggesting PFIC Each patient exhibited conjugated hyperbilirubinemia without biliary tract obstruction in infancy. Liver biopsy in 9 patients revealed “neonatal hepatitis”; in 2 patients, each of whom had 3 affected siblings with biopsy-documented	Case 1: Hepatocyte infusion, 21 month Case 2: None Case 3: None Case 4: Partial external biliary diversion (PEBD), 11 month Case 5: PEBD, 10 mo Case 6: None Case 7: None Case 8: PEBD, 32 mo Case 9: None Case 10: None Case 11: None	Pre-Post	Liver transplantation, Survival	Case 1: 21 mo (incidental in explant; AFP 199, nl < 7), at LT; Outcome to date: Healthy (2 y, 8 mo after LT) Case 2: 28 mo, at open biopsy; AFP not determined, Palliative care only; death aged 33 month. Case 3: 23 mo (AFP 30k, nl < 5; liver mass); histologic diagnosis at necropsy, 24 month; Palliative care only; death aged 24 month. Case 4: 22 mo (AFP 158k, nl < 15); liver mass; lung and bone lesions; chemotherapy given; histologic diagnosis at LT, 25 mo Death, 6 d after LT (sepsis; no HCC at necropsy) Case 5: 29 mo (incidental in explant; AFP 6.4k, nl < 9), at LT; Outcome to date: Healthy (5 y, 10 mo after LT) Case 6: 16 mo (clinically unsuspected), at necropsy; AFP not determined Death with metastatic HCC in lungs Case 7: 15 mo (AFP 11k, nl < 7; liver mass); histologic diagnosis at LT, 16 mo; Outcome to date: Healthy (1 y, 7 mo after LT)

			"neonatal hepatitis," the parents refused biopsy				Case 8: 52 mo (marked increase in abdominal size; tumor metastasized at diagnosis; AFP 2x106, nl 9), at open biopsy Palliative care only; death 3 wk after diagnosis Case 9: 13 mo (incidental in explant; AFP 831, nl < 23), at LT; Outcome to date: Healthy (1 y, 11 mo after LT) Case 10: 14 mo (AFP 4k, nl < 23; liver mass), at biopsy; confirmed at LT, 15 mo Outcome to day: Healthy (1 y, 2 mo after LT) Case 11: 26 mo (marked increase in abdominal size; tumor metastasized at diagnosis; AFP not measured), at open biopsy; Death with metastatic HCC in lungs, aged 27 month
Le Bail et al., (1990)	Case Report	Serious	48 year old white man, admitted to the hospital to undergo a liver transplantation for a nonresectable HCC. The patient had undergone a tumorectomy for a first HCC 13 years earlier	Laboratory tests, ultrasonography, computed tomography scan, and magnetic resonance imaging	Pre-Post		Laboratory tests showed an increase in serum alkaline phosphatase (145 IU/L; normal, 115 IU/L) without raised serum bilirubin and a strikingly high level of alphafetoprotein (2800 ng/mL; normal, 40 ng/mL); Investigations by ultrasonography, computed tomography scan, and magnetic resonance imaging showed that the tumor, about 7 cm in diameter, was located in segment IV and had developed on macronodular liver; Medical history disclosed two HCC in 18 years; At gross examination, the tumor was partially necrotic and surrounded by thick fibrous tissue penetrating into the The surrounding liver was not cirrhotic but was also crossed with thick bands of fibrosis. Specimens of tumoral and nontumoral tissues were fixed in 10% neutral formalin, routinely processed and stained with HES and Sirius red. Histology of the tumoral liver (Figure 1A and B) showed thick bands of collagen separating tumoral nodules of unequal size.
Rabinovitz et al., (1989)	Case Report	Serious	Four siblings, with alagille`s syndrome Case 1: 25 yo woman referred for LT evaluation	Case 1: laboratory tests, CT, ultrasonic examination, Celiac angiography	Pre-post	Case 1-3: Death	Case 1: alpha-fetoprotein 207,00 ng/ml (normal <20ng/ml), ultrasound: existance of hepatic mass, patient died on 34th hospital day as result of massive variceal hemorrhage Case 2: liver biopsy revealed cirrhosis of liver with hepatocellular carcinoma, postoperatively, he developed

			Case 2: 15 yo boy with diagnosis of cell hepatitis at 3 months of age Case 3: 2 yo boy Case 4: girl with history of neonatal jaundice, heart murmur consistent with pulmonic stenosis	Case 2: upper endoscopy, open liver biopsy Case 3: liver biopsy, chest x-ray Case 4: laboratory tests, CT scan of abdomen			the hepatorenal syndrome and recurrent variceal hemorrhage; he died on the 6th postoperative day Case 3: Liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, pulmonary metastases; patient was treated with vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin and die das a result of cardiac and respiratory failure Case 4: normal alpha-fetoprotein level and serum protein electrophoresis, abnormal liver injury parameters; CT scan revealed nonhomogeneous low attenuation mass that could represent tumor, further evaluation has been denied by the parents
Richter et al., (2005)	Case Report	Serious	Child diagnosed with PFIC2 at one month of age	Liver transplantation, CT scan of thorax, abdomen and brain to exclude the presence of metastasis; ultrasound	Pre-post		The explanted liver revealed hepatoblastoma which had not been detected by ultrasound examination prior to transplantation; As AFP serum concentration normalized within 4 wk, we did not administer chemotherapy. In retrospect, we analyzed the serum level of AFP from preoperatively drawn frozen blood samples and found an elevated AFP concentration of 50.7 kU/L (normal range £ 5.8 kU/L). The highest level of serum AFP was measured 6 days postoperatively (140.5 kU/L). AFP serum concentration, decreased to levels within the normal range 1 month after transplantation; Two years after transplantation the child is in good health showing normal graft function and no signs of disease recurrence based on ultrasound and serum AFP levels.
Schindler et al. (2021)	Case Report	Serious	58-year-old woman with ALGS, pathogenic JAG1	complete abdominal ultrasound as well as frontal and lateral radiographs, MRI			abdominal ultrasound revealed a large heterogeneous hypervascular mass in the right lobe of the liver measuring 10.8 × 12.9 × 11.8 cm as well as mild bilateral renal cortical atrophy, g (MRI) with contrast performed 4 month later revealed mass had grown, suspicious for hepatocellular neoplasm, MRI was consistent with HCC, Serum levels of tumor marker α-fetoprotein were within normal range.

							Proband declined chemotherapy, ablation, or other therapeutic interventions, and no biopsy or tumor resection was performed. 6 month later second MRI: A repeat hepatic function panel obtained at this time revealed abnormal albumin, bilirubin, alkaline phosphatase, ALT, and AST. serum α-fetoprotein levels remained within normal range throughout the course of illness. Alkaline phosphatase, AST, and ALT levels continued to increase over time. Five month after second MRI she was transitioned into palliative care and died five month later at the age of 59
Schoen et al., (2021)	Case Report	Serious	38 yo man with long standing diagnosis of Alagille syndrome	Laboratory tests, abdominal computed tomography without contrast, MRI		right hepatectomy	Laboratory studies demonstrated marked elevation of gamaglutamyl transferase (1456 U/L, normal range: 12-73 U/dL), mild elevation of the transaminases (70 U/dL, normal range: under 41 U/dL), and alkaline phosphatase (233 U/L, normal range: 40-129), and elevation of alpha-fetoprotein (AFP) (187 U/mL, normal range: under 7 U/dL). abdominal computed tomography without contrast: signs of chronic liver disease, splenomegaly, and a 14 cm hypoattenuating mass in the right hepatic lobe MRI: 14-cm heterogeneous hepatic mass, with arterial hyperenhancement, washout appearance, capsule, and central necrosis. T1- weighted images sequence also demonstrated areas of high signal intensity suspicious of internal hemorrhage. HCC was considered in the differential diagnosis. following hepatectomy: patient passed away 3 month after the surgery due to infectious complications.
Tajima et al., (2001)	Case Report	Serious	12 yo boy with uncontrolled liver failure previously diagnosed with Alagile syndrome	Abdominal laboratory investigations, unenhanced CT of abdomen, ultrasound, MRI, CT arterioportpgraphy,		Liver transplantation	Abdominal laboratory investigations: AFP within normal limits diagnoses of multiple HnHs associated with Alagille syndrome patient was discharged two month after LT

				radionuclide heptatic imaging studies			
Tsai et al., (2010)	Case Report	Serious	29-year-old woman with a history of Alagille syndrome and cholestatsis	CT, liver biopsy, pre-operative testing included esophagoduodenoscopy (EGD), transthoracic echocardiogram (TTE), a hemotologic workup, CT volumetric measurements, and liver biopsy of the non-tumorous contra-lateral liver		margin-negative right hepatectomy using the ‘‘hanging’’ technique through a thoracoabdominal approach.	Computed tomography (CT) scan noted a large mass replacing most of her right hemi-liver. Her alpha-fetoprotein level was 2,500 U/dl; baseline total bilirubin was 7.4 ng/ml. A liver biopsy was performed at an outside hospital which confirmed HCC EGD revealed no evidence of esophageal varices. TTE estimated right ventricular systolic pressure to be 60 mmHg. A right heart catheterization was not performed because the patient had an otherwise structurally normal echocardiogram and was asymptomatic. An extensive pre-operative hematologic work-up demonstrated a minor qualitative defect in platelet function and empiric infusion of two five-packs of platelets at the time of surgery was recommended. CT volumetry revealed the future liver remnant (FLR) to be 40%. Biopsy of the non-tumorous liver demonstrated a paucity of bile ducts with periportal fibrosis. Postoperatively, the bilirubin level peaked at 13.6 mg/dl on postoperative day 7; there was no other evidence of hepatic dysfunction. A CT scan performed on postoperative day 6 demonstrated evidence of recent hypertrophy of the remnant liver. The patient was discharged home on postoperative day 10. On her first postoperative visit, the bilirubin level had declined to 9.6 mg/dl.
Wetli et al., (2010)	Case Report	Serious	3 yo with Alagille Syndrome At the age of 10 months the child developed biliary cirrhosis with	After diagnosis at 13 weeks liver US was performed every 6 months paediatric MRI-liver protocol, dynamic	Pre-post	orthotopic Liver transplantation	Since there were new focal liver lesions with different sonographic echotextures and elevated alpha fetoprotein (AFP) levels A biopsy of the likely malignant lesion confirmed a moderately differentiated HCC.

			hepato-splenomegaly, portal hypertension and oesophageal varices grade I. At the age of 36 months nodular changes of the liver parenchyma were noted.	contrast-enhanced sequences with gadolinium using a 1.5-T magnet			
Kavallar et al. 2023	SR and META of 79 observational studies	Serious	507 patients with PFIC (23.9% PFIC1, 49.7% PFIC2, 20.7% PFIC3, and 5.7% PFIC4)	Liver transplantation	PFIC type	Among others patient survival, graft survival	HCC in - *PFIC2*: 3.6% (12/252) of patients - *PFIC3*: 1.9% (2/105) of patients - *PFIC4*: 13.8% (4/29) of patients

Overall GRADE appraisal					
Outcome	**Overall risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**
Malignancy: Diagnosis (timepoint of) and outcome	Serious[1]	Not serious	Serious[2]	Not serious	None
GRADE Quality of Evidence: VERY LOW (⨁⊖⊖⊖)					

Footnotes:
***Since the included studies are observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] We downgraded once due to high risk of bias in all of the included studies. The overwhelming majority of evidence stems from case reports which we consider to be high risk of bias in of themselves.
[2] We downgraded due to serious indirectness, because none of the studies provide a direct comparison according to the PICO question and, in some studies, investigate already established diagnoses of HCC.

U2025 PICO 15

Population: Patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP)
Intervention: Therapy with ursodeoxycholic acid (UDCA)
Comparison: No therapy with ursodeoxycholic acid (UDCA)
Outcome: Itch, Perinatal outcome

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis. The systematic search and screening revealed **18 studies for this PICO question**. These are the systematic reviews (SR) and meta-analysis (META) of **Walker et al. 2020** and **Ovadia et al., 2021**, and 16 observational studies. The studies of **Binder et al., 2006**, **Chappell et al., 2012**, **Chappell et al.**, **2019**, **Diaferi et al., 1996**, **Floreani et al., 1996**, **Glantz et al., 2005, Joutsiniemi et al., 2014, Joutsiniemi et al., 2015, Kawakita et al., 2015, Kondrackiene et al., 2005, Nicastri et al., 1998, Palma et al., 1997, Roncaglia et al., 2004, Zapata et al., 2005** and **Zhang et al., 2015** are all included in the SR and META of **Ovadia et al., 2021**, and/or **Walker et al., 2020**, and therefore not specified in detail in this evaluation. The following studies are included in **Ovadia et al., 2021**, but not in the analysis for individual participants data meta-analysis **Joutsiniemi et al., 2015, Kawakita et al., 2015, Nicastri et al., 1998, Zapata et al., 2005**.
The study of **Luo et al**., is not included and therefore evaluated separately.
Fleminger et al., 2021 was not included in this evaluation, as it is a secondary analysis of **Chappell et al., 2019** adding no new or additional information for the outcome of interest for this PICO.
The Cochrane Review of **Walker et al., 2020** includes only randomized controlled trials (RCTs) in its analyses and also divides the comparison group in

1 - UDCA vs Placebo
2 - UDCA vs. S-adenosylmethionine (SAMe),
3 - UDCA vs Dexamethasone,
4 - UDCA vs Cholestyramine.

The outcome “Itch” is exclusively analyzed in **Walker et al., 2020**.
Ovadia et al., 2021, on the other hand, includes also observational studies in her analyses, but doesn’t differentiate between varying comparison groups (all summarized UDCA vs. no UDCA). As both approaches have advantages and disadvantages, we included both studies in our evaluation.
The study details are shown in the corresponding evidence tables and the outcome dependent analysis is discussed in the following sections.

During an Update literature review, three observational studies by **Eyisoy et al., 2024, Guerra et al., 2024**, and **Vural Yilmaz et al., 2024** were identified. These new studies did not directly compare UDCA vs. no UDCA, but pre and post UDCA treatment in pregnant women with ICP.

Because of this, they count as indirect evidence. We decided to include the three studies, since they introduce a different perinatal outcome of interest as previously described (fetal PR interval and other parameters describing the blood flow of the fetus). The study details can be found in the respective evidence tables.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint "Improvement in Pruritus/Itching"

- **Walker et al. 2020** analyzed intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICH) in randomized controlled trials (RCTs). Because all included studies were RCTs, the certainty of evidence was graded as HIGH by default **(see table 1).**
- **Compared to Placebo, UDCA treatment results in a small improvement in pruritus score measured on a 100 mm visual analogue scale (VAS) (mean difference (MD) −7.64 points, 95% confidence interval (CI) −9.69 to −5.60 points; 57% (43%-71%, I^2 = 71%).**
- The authors downgraded one level for serious imprecision, as only two trials were included, one relatively small.
- The authors of the meta-analysis judged two trials out of eight to be at low risk of bias; therefore, no downgrades were performed because of risk of bias.
- No downgrades were performed due to indirectness or inconsistency.
- The other comparisons analyzed:
    - **UDCA vs. SAMe: RR 1.46 (0.83, 2.59), three studies**
    - **UDCA vs. Cholestyramine: RR 3.50 (1.81, 6.77), one study**

  and also show a positive effect after UDCA treatment. Both rated with moderate quality of evidence due to downgrades in "risk of bias" resp. "Imprecision" domain.

Consequently, we rated the quality for the outcome 'Improvement in pruritus/itching' after treatment with UDCA as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 1: Summary of Findings Table PICO 15 AG 5: Improvement in Pruritus

Quality assessment							Illustrative comparative risks* (95% CI)				
No. of studies (patients)	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Assumed risk – Comparison**	**Correspondig risk - UDCA**	**Relative effect (95% CI)**	**Quality****	**Importance**
Outcome: Pruritus score (worst score in previous 24 hours) - UDCA vs Placebo											
2 studies (715 participants) [a, b]	RCTs	Not serious	Not Serious	Not Serious	Serious [1]	None	56.9 – 61.9[2] VAS; (n=355)	[3]7.64 lower (9.69 lower to 5.60 lower) (n=360)		MODERATE (⊕⊕⊕⊖)	CRITICAL
Outcome: Pruritus Improvement - UDCA vs. Placebo											
1 study (15 participants) [c]	RCT	Serious[4]	Not Serious	Not Serious	Very serious[5]	None	5/7	7/8	1.23 (0.72, 2.10)	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Pruritus Improvement (any improvement) - UDCA vs. SAMe											
3 study (117 participants) [d, e, f]	RCT	Serious[4]	Not Serious	Not Serious	Not serious	None	30/57	45/60	1.46 (0.83, 2.59)	MODERATE (⊕⊕⊕⊖)	CRITICAL
Outcome: Pruritus Improvement (>50% reduction after 14 days treatment) - UDCA vs. Cholestyramine											
1 study (84 participants) [g]	RCT	Not serious	Not Serious	Not Serious	Serious [6]	None	8/42	28/42	3.50 (1.81, 6.77)	MODERATE (⊕⊕⊕⊖)	CRITICAL

Meta-analysis: Walker, Kate F. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews. 7. 2020

Included primary studies:

- [a]Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. BMJ 2012;344:e3799.
- [b]Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszczak E, Dixon PH, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomized controlled trial. Lancet 2019;394(10201):849-60.
- [c]Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernandez I, Sandoval L, Alumna R, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. Journal of Hepatology 1997;27(6):1022-8. (Puritus improvement)
- [d] Binder T, Salaj P, Zima T, Vitek L. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl- L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Journal of Perinatal Medicine 2006;34:383-91.
- [e] Floreani A, Paternoster D, Melis A, Grella PV. Sadenosylmethionine versus ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: preliminary results of a controlled trial. European Journal of Obstetrics and Gynecology 1996;67(2):109-3.
- [f] Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, Assi F, Cameroni I, Pezzullo JC, et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology 2004;111(1):17-21.
- [g] Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. EDicacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Gastroenterology 2005;129(3):894-901.

Footnotes:
***** The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).
**** GRADE evaluation was in parts adopted from the authors of the review!**
 # Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
[1] We downgraded one level for serious imprecision, due to there being only two trials, one relatively small.
[2] Mean of the worst pruritus score in the placebo group ranged from … ; Units= points out of 100 mm visual analogue scale
[3] Mean of the worst pruritus score in the intervention group … ; Units= points out of 100 mm visual analogue scale
[4] We downgraded one level for serious risk of bias, due to limitations in outcome assessment.
[5] We downgraded two level for very serious imprecision, due to a very small number of events.
[6] We downgraded one level for serious imprecision, due to there being only one trial.

Abbreviations: CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; UDCA: ursodeoxycholic acid, SAMe: S**-adenosylmethionine (SAMe).**

Endpoint "Perinatal outcome - Stillbirth"

- **Walker et al. 2020** analyzed intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICH) in six randomized controlled trials (RCTs) analyzing 955 participants. Because all included studies were RCTs, the certainty of evidence was graded as HIGH by default **(see table 2).**
    - The outcome 'stillbirth' was solely evaluated in the comparison to placebo and showed a trend towards a positive effect after UDCA treatment (6 studies, very low certainty of evidence).
- **Ovadia et al., 2021** analyzed intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICH) in 34 RCTs, Cohort and Case-Control studies including 6.974 participants (822 from RCTs). Because the majority of the included studies were observational, in the combined analysis the certainty of evidence was graded as LOW by default **(see table 3).** For RCT analysis only the certainty of evidence was graded as HIGH by default. 4.726 (67.8%) women took ursodeoxycholic acid and 2.248 (32.2%) did not take ursodeoxycholic acid.
    - Ovadia et al., 2022 summarized different comparison groups in her analyzation.
    - The prevalence of stillbirth did not differ significantly between women treated with UDCA (35 [0.7%] of 5097 fetuses) and women not treated with UDCA (12 [0.6%] of 2038 fetuses; aOR 1.04, 95% CI 0.35–3.07; p=0.95.
    - The prevalence of stillbirth did not differ significantly when considering singleton pregnancies or RCTs alone.
    - Women with peak bile acid (BA) concentrations of 100 µmol/L or more from both treatment groups had a higher prevalence of stillbirth (2.04% for those treated with UDCA and 2.00% for those not treated with UDCA) than did those with peak BA concentrations less than 100 µmol/L (0.47% for those treated with UDCA and 0.37% for those not treated with UDCA).
- For RCT data both analyses included the study of Chappell et al., 2019 (PITCHES trial), overlapping in this part.

  In summary, in both analysis there might be a trend towards a protective effect of UDCA on prevalence of stillbirth. Thus, the event rates investigated are small and the confidence in the evidence is LOW/VERY LOW due to wide confidence intervals, no consistent directions of CI and limitations in study design and outcome assessment. Subgroup-analysis – separating the comparison group from different strategies (Placebo, SAMe, Cholestyramine, low quality studies) or including observational studies as well, doesn't change the evaluated effect in major points.
  Therefore, the quality of evidence for the outcome 'Stillbirth' in the meta-analysis of Walker et al. 2020 and Ovadia et al., 2022 was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 2: Summary of Findings Table PICO 15 AG 5: Perinatal Outcomes - Stillbirth

Quality assessment							Illustrative comparative risks* (95% CI)				
No. of studies (patients)	**Study design#**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Assumed risk – Placebo**	**Corresp ondig risk - UDCA**	**Relative effect (95% CI)**	**Quality****	**Importance**
Outcome: Stillbirth - UDCA vs Placebo											
6 studies (955 participants)	RCT	Very serious[1]	Not Serious	Not Serious	Serious[2]	None	9/1000	3.51/1000 (0.72 to 17)	RR 0.33 (0.08 to 1.37)	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)	CRITICAL

Meta-analysis: Walker, Kate F. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews. 7. 2020

Included primary studies (Stillbirth):

- Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. BMJ 2012;344:e3799.
- Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszczak E, Dixon PH, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomized controlled trial. Lancet 2019;394(10201):849-60.
- Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. Hepatology 2005;42(6):1399-405
- Joutsiniemi T, Timonen S, Leino R, Palo P, Ekblad U. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial. Archives of Gynecology and Obstetrics 2014;289(3):541-7.
- Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernandez I, Sandoval L, Alumna R, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. Journal of Hepatology 1997;27(6):1022-8.
- Wang DZ, Chen J. Study of ursodeoxycholic acid in 64 patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. Journal of Practical Medical Techniques 2003;10(9):991-2.

Footnotes:

***** The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

**** GRADE evaluation was adopted from the authors of the review!**

 # Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] We downgraded two levels for very serious limitations in study design, due to two RCTs not having adequate randomisation and a third RCT with high losses to follow-up.

[2] We downgraded one level for serious imprecision, due to a small number of events and wide confidence intervals.

Abbreviations: CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; UDCA: ursodeoxycholic acid.

Table 3: Summary of Findings Table PICO 15 AG 5: Perinatal Outcomes - Stillbirth

Quality assessment							Effect				
No. of studies (patients)	**Study design#**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Assumed risk – No UDCA**	**Corresponding risk - UDCA**	**aOR (95% CI)**	**Quality****	**Importance**
Outcome: Stillbirth - UDCA vs no UDCA All studies (all participants)											
34 studies (7135 fetuses	RCT & Observational	Not serious	Serious[1]	Not Serious	Serious[2]	None	12/2038 (0.6%)	35/5097 (0.7%)	1.04 (0.35-3.07)	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Stillbirth - UDCA vs no UDCA RCTs (all participants)											
4 studies (868 fetuses)	RCT	Not serious	Not Serious	Not Serious	Very serious[3]	None	3/429 (0.7%)	1/439 (0.2%)	0.29 (0.04-2.42))	LOW (⊕⊕⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Stillbirth - UDCA vs no UDCA All studies (only singleton pregnancies)											
34 studies (5501 fetuses)	RCT & Observational	Not serious	Serious[1]	Not Serious	Serious[2]	None	11/1801 (0.6%)	21/3700 (0.6%)	0.71 (0.10-4.99)	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Stillbirth - UDCA vs no UDCA RCTs (only singleton pregnancies)											
4 studies (755 fetuses)	RCT	Not serious	Serious[1]	Not Serious	Very serious[3]	None	2/367 (0.5%)	1/388 (0.3%)	0.40 (0.03-4.66)	LOW (⊕⊕⊖⊖)	CRITICAL

Meta-analysis: Ovadia, Caroline. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and individual participant data meta-analysis. The lancet. Gastroenterology & hepatology. 6. . 2021

Included primary studies (RCTs)

- Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. BMJ 2012;344:e3799.
- Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszczak E, Dixon PH, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomized controlled trial. Lancet 2019;394(10201):849-60.
- Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-l-methionine in the treatment of gestational cholestasis. Br J Obstet Gynaecol 2004; 111: 17–21.
- Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and Safety of Ursodeoxycholic Acid Versus Cholestyramine in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Gastroenterology 2005; 129: 894–901.

Included primary studies (Stillbirth, observational studies):

- Alessandrelli F, Azzaroli F, Feletti V, et al. A retrospective study on intrahepatic cholestasis of pregnancy: markers of premature delivery. Dig Liver Dis 2009; 41: S106–S107.
- Batsry L, Zloto K, Kalter A, Baum M, Mazaki-Tovi S, Yinon Y. Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin versus singleton pregnancies: is plurality associated with adverse outcomes? Arch Gynecol Obstet 2019; 300: 881–887.
- Broom K, Kane S. The Incidence, Management and Outcomes of Obstetric Cholestasis at the Royal Women's Hospital Victoria – A Retrospective Study. ANZJOG 2016; 56(suppl1): 10.
- Brouwers L, Koster M, Page-Christiaens G, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. Am J Obstet Gynecol 2015; 212: 100.e1–100.e7.
- Casagrandi D, Maksym K, Tetteh A, Sarquis R, Attilakos G. Diagnostic pathway, management and outcomes of women with obstetric cholestasis at UCLH. Br J Obstet Gynaecol 2017; 124(S2): P.MM.85.
- Estiú MC, Frailuna MA, Otero C, et al. Relationship between early onset severe intrahepatic cholestasis of pregnancy and higher risk of meconium-stained fluid. PLoS One 2017; 12
- Gardiner FW, Mccuaig R, Arthur C, et al. The prevalence and pregnancy outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A retrospective clinical audit review. Obstet Med 2019; 12: 123–128.
- Kenyon A, Piercy C, Girling C, Williamson C, Tribe RM, Shennan A. Pruritus may precede abnormal liver function tests in pregnant women with obstetric cholestasis: A longitudinal analysis. Br J Obstet Gynaecol 2001; 108: 1190–1192.
- Kohari KS, Carroll R, Capogna S, Ditchik A, Fox NS, Ferrara LA. Outcome after implementation of a modern management strategy for intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Matern Neonatal Med 2017; 30: 1342–1346.
- Lee R, Kwok K, Ingles S, et al. Association of bile acid concentrations with adverse pregnancy outcome in an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2007; 197: S93.
- Liu X, Landon MB, Chen Y, Cheng W. Perinatal outcomes with intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. J Matern Neonatal Med 2016; 29: 2176–2181.
- Marathe JA, Lim WH, Metz MP, Scheil W, Dekker GA, Hague WM. A retrospective cohort review of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a South Australian population. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2017; 218: 33–38.
- Rook M, Vargas J, Caughey A, Bacchetti P, Rosenthal P, Bull L. Fetal Outcomes in Pregnancies Complicated by Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in a Northern California Cohort. PLoS One 2012; 7: 3–8.
- Shan D, Hu Y, Qiu P, et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in Women With Twin Pregnancy. Twin Res Hum Genet 2016; 19: 697–707.
- Turro E, Astle WJ, Megy K et al. Whole-genome sequencing of patients with rare diseases in a national health system. Nature 2020; 583: 96-102.
- UK unpublished

- UK unpublished
- Italy unpublished

Case control:

- Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: A prospective population-based case-control study. Hepatology 2014; 59: 1482–1491.
- Grymowicz M, Czajkowski K, Smolarczyk R. Pregnancy course in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy treated with very low doses of ursodeoxycholic acid. Scand J Gastroenterol 2016; 51: 78–85.
- Wong LFA, Shallow H, O'Connell MP. Comparative study on the outcome of obstetric cholestasis. J Matern Neonatal Med 2008; 21: 327–330

Footnotes:

[#] Because the majority of the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] We downgraded one level for serious inconsistency (direction of effect not consistent).

[2] We downgraded one level for serious imprecision, due to wide confidence intervals.

[3] We downgraded one level for very serious imprecision, due to a small number of events and wide confidence intervals.

Abbreviations: CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; UDCA: ursodeoxycholic acid.

Endpoint “Perinatal outcome - Fetal distress”

- **Walker et al. 2020** analyzed intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICH) in 10 randomized controlled trials (RCTs) analyzing 1205 participants. Because all included studies were RCTs, the certainty of evidence was graded as HIGH by default **(see table 4).**
    - The outcome ‘fetal distress’ was evaluated in the comparison to placebo, cholestyramine, dexamethasone and SAMe (S-adenosylmethionine), but no significant benefits of UDCA treatment can be observed.

In summary, the evidence is uncertain for all comparisons due to wide confidence intervals, no consistent directions of CI and limitations in study design and outcome assessment, therefore, the quality of evidence for the outcome ‘Fetal distress/asphyxia events’ in the meta-analysis of Walker et al. 2020 was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 4: Summary of Findings Table PICO 15 AG 5: Perinatal outcomes – Fetal distress

Quality assessment							Effect				
No. of studies (patients)	**Study design#**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Events/Total – Control (Placebo)**	**Events/Total - UDCA**	**Relative effect (95% CI)**	**Quality****	**Importance**
Outcome: Fetal distress/Asphyxial events - UDCA vs Placebo											
6 studies (944 participants)	RCT	Very serious[1]	Not Serious	Not Serious	Serious[3]	None	117/1000	82/1000 (41 to 164)	RR 0.70 (0.35 to 1.40)	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Fetal distress/Asphyxial events - UDCA vs SAMe											
3 studies (117 participants)	RCT	Very serious[1]	Serious[2]	Not Serious	Serious[3]	None	4/57	4/60	RR 0.94 (0.25 to 3.58)	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Fetal distress/Asphyxial events (bile acidy level <40 µmol/L) - UDCA vs Dexamethasone											
1 study (60 participants)	RCT	Serious[4]	Not Serious	Not Serious	Serious[3]	None	4/25	2/35	RR 0.36 (0.07 to 1.80)	LOW (⊕⊕⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Fetal distress/Asphyxial events - UDCA vs Cholestyramine											
1 study (84 participants)	RCT	Not serious	Serious[2]	Not Serious	Very serious[5]	None	1/42	1/42	RR 1.00 (0.06 to 15.47)	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)	CRITICAL

Meta-analysis: Walker, Kate F. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews. 7. 2020

Included primary studies:

- Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. BMJ 2012;344:e3799.
- Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszczak E, Dixon PH, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomized controlled trial. Lancet 2019;394(10201):849-60.
- Diaferia A, Nicastri PL, Tartagni M, Loizzi P, Iacovizzi C, Di Leo A. Ursodeoxycholic acid therapy in pregnant women with cholestasis. International Journal of Gynecology and Obstetrics 1996;52(2):133-40.
- Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. Hepatology 2005;42(6):1399-405
- Liu Y, Qiao F, Liu H, Liu D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical Sciences 2006;26(3):350-2.
- Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernandez I, Sandoval L, Alumna R, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. Journal of Hepatology 1997;27(6):1022-8.

Included primary studies (SAMe):

- Binder, Tomás. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Journal of perinatal medicine. 34. 2006
- Floreani, A. S-adenosylmethionine versus ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: preliminary results of a controlled trial. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 67. 1996
- Roncaglia, Nadia. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-l-methionine in the treatment of gestational cholestasis. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 111. 2004

Included primary studies (Dexamethasone):

- Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. Hepatology 2005;42(6):1399-405

Included primary studies (Cholesytramine):

- Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and Safety of Ursodeoxycholic Acid Versus Cholestyramine in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Gastroenterology 2005; 129: 894–901.

Footnotes:

***** The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

**** GRADE evaluation was adopted from the authors of the review!**

 # Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] We downgraded two levels for risk of bias assessment due to very serious limitations regarding study design resp. outcome assessment.

[2] We downgraded one level for serious inconsistency, due to not consistent effect directions.

[3] We downgraded one level for serious imprecision, due to wide confidence intervals.

[4] We downgraded one level for serious limitations in study design, due to RCT not having adequate randomization.

[5] We downgraded two levels for very serious imprecision, due to wide confidence intervals and only one study included with few events.

Abbreviations: CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; UDCA: ursodeoxycholic acid.

Endpoint “Perinatal Outcome-Caesarean section”

- **Walker et al. 2020** analyzed intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICH) in nine randomized controlled trials (RCTs) analyzing 1130 participants. Because all included studies were RCTs, the certainty of evidence was graded as HIGH by default **(see table 5).**
    - The outcome ‘Caesarean section’ was evaluated in the comparison to placebo, SAMe and cholestyramine, but no significant benefits of UDCA treatment can be observed.

In summary, the evidence is uncertain for all comparisons due to wide confidence intervals, no consistent effect directions and limitations in study design and outcome assessment. Therefore, the quality of evidence for the outcome ‘Caesarean section’ in the meta-analysis of Walker et al. 2020 was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Individual studies:

- **Luo et al. 2021** analyzed intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICH) in a retrospective case-control study analyzing women with ICP and compared those to women without ICP. Each of the 114 women with ICP was matched to five women without ICP (total 570). In the study group ‘Women with ICP’ 73 participants were treated with UDCA and 41 participants were not treated with UDCA (not detailed any further). Because all included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default **(see table 6).**
    - No significant effect could be observed for the outcome ‘Caesarean section’ (OR: 0.56 (0.25-1.25), p= 0.16).
    - UDCA concentration was not specified.
    - No downgrades were performed due to imprecision, inconsistency, indirectness or risk of bias.
    - Consequently, we rated the quality of the evidence for the individual studies as LOW (⊕⊕⊖⊖).

In summary, including more studies and more participants the focus is on the SR/META of Walker et al., 2022, and therefore, the quality of evidence for the outcome ‘Caesarean section’ over all studies was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 5: Summary of Findings Table PICO 15 AG 5: Perinatal outcomes – Caesarean section

Quality assessment							Effect				
No. of studies (patients)	**Study design#**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Events/Total – Control (Placebo)**	**Events/Total - UDCA**	**Relative effect (95% CI)**	**Quality****	**Importance**
Outcome: Caesarean section - UDCA vs Placebo											
5 studies (850 participants)	RCT	Very serious[1]	Not Serious	Not Serious	Serious[3]	None	157/422	167/428	RR 1.05 (0.89 to 1.23)	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Caesarean section - UDCA vs SAMe											
4 studies (196 participants)	RCT	Very serious[1]	Not Serious	Not Serious	Serious[3]	None	45/95	41/101	RR 0.86 (0.65 to 1.13)	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Caesarean section - UDCA vs Cholestyramine											
1 study (84 participants)	RCT	Not serious	Serious[2]	Not Serious	Very serious[4]	None	3/42	7/42	RR 2.33 (0.65 to 8.42)	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)	CRITICAL

Meta-analysis: Walker, Kate F. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews. 7. . 2020

Included primary studies

- Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. BMJ 2012;344:e3799.
- Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszczak E, Dixon PH, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomized controlled trial. Lancet 2019;394(10201):849-60.

- Diaferia A, Nicastri PL, Tartagni M, Loizzi P, Iacovizzi C, Di Leo A. Ursodeoxycholic acid therapy in pregnant women with cholestasis. International Journal of Gynecology and Obstetrics 1996;52(2):133-40.
- Liu Y, Qiao F, Liu H, Liu D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical Sciences 2006;26(3):350-2.
- Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernandez I, Sandoval L, Alumna R, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. Journal of Hepatology 1997;27(6):1022-8.

Included primary studies (SAMe):

- Binder, Tomás. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Journal of perinatal medicine. 34. . 2006
- Floreani, A. S-adenosylmethionine versus ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: preliminary results of a controlled trial. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 67. . 1996
- Roncaglia, Nadia. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-l-methionine in the treatment of gestational cholestasis. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 111. 2004

Included primary studies (Cholesytramine):

- Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and Safety of Ursodeoxycholic Acid Versus Cholestyramine in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Gastroenterology 2005; 129: 894–901.

Footnotes:

***** The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

**** GRADE evaluation was adopted from the authors of the review!**

 # Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] We downgraded two levels for very serious limitations in study design, due to two RCTs not having adequate randomisation and a third RCT with high losses to follow-up.

[2] We downgraded one level for serious inconsistency, due to not consistent effect directions.

[3] We downgraded one level for serious imprecision, due to wide confidence intervals.

[4] We downgraded two levels for very serious imprecision, due to wide confidence intervals and only one study included with few events.

Abbreviations: CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; UDCA: ursodeoxycholic acid.

Table 6: Narrative Summary of Findings PICO 15 AG 5: Perinatal outcomes – Caesarean section (Individual studies)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Luo et al., 2021	Not Serious NOS 7/9	Women with ICP from Hong Kong - China Controls: Women wo ICP	UDCA treatment	No UDCA treatment	Caesarean section	Not Serious	UDCA: 22/73 (30.14%) Non-UDCA: 18/41 (43.90%)	OR: 0.56 (0.25-1.25), p= 0.16.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Caesarean section	Not Serious	Not serious				Not Serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊖⊖	LOW*						

Reference Luo, Mingjuan. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Associated Adverse Maternal and Fetal Outcomes: A Retrospective Case-Control Study. Gastroenterology research and practice. 2021.

*Since the majority of the included studies were observational studies the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

Endpoint “Perinatal Outcome-Adverse effects of medication”

- **Walker et al. 2020** analyzed intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICH) in 6 randomized controlled trials (RCTs) analyzing 991 participants. Because all included studies were RCTs, the certainty of evidence was graded as HIGH by default **(see table 7).**
    - The outcome ‘Adverse effects of medication’ was evaluated in the comparison to placebo, cholestyramine and dexamethasone.
    - Compared to placebo (RR 0.80 (0.56 to 1.14)) or dexamethasone (RR 0.77 (0.05 to 11.83)) no significant effect due to UDCA treatment can be observed.
    - One study (Kondrackiene et al., 2005) investigated UDCA treatment in comparison to cholestyramine treatment in 84 patients and found a beneficial effect for UDCA treatment (RR 0.04 (0.00 to 0.65)). The quality of evidence was downgraded two levels due to very serious imprecision due to wide confidence intervals and few events.

In summary, the evidence is uncertain for all comparisons due to wide confidence intervals, few event rates, limitations in study design and outcome assessment. Therefore, the quality of evidence for the outcome ‘Adverse effects of medication’ in the meta-analysis of Walker et al. 2020 was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 7: Summary of Findings Table PICO 15 AG 5: Perinatal Outcomes – Adverse effects of medication

Quality assessment							Effect				
No. of studies (patients)	**Study design#**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Events/Total – Control (Placebo)**	**Events/Total - UDCA**	**Relative effect (95% CI)**	**Quality**	**Importance**
Outcome: Adverse effects of medication - UDCA vs Placebo											
4 studies (824 participants)	RCT	Very serious[1]	Not Serious	Not Serious	Serious[3]	None	59/409	48/415	RR 0.80 (0.56 to 1.14)	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Adverse effects of medication - UDCA vs dexamethasone											
1 study (83 participants)	RCT	Serious[2]	Not Serious	Not Serious	Serious[3]	None	1/36	1/47	RR 0.77 (0.05 to 11.83)	LOW (⊕⊕⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Adverse effects of medication - UDCA vs Cholestyramine											
1 study (84 participants)	RCT	Not serious	Not serious	Not Serious	Very serious[4]	None	12/42	0/42	RR 0.04 (0.00 to 0.65)	LOW (⊕⊕⊖⊖)	CRITICAL

Meta-analysis: Walker, Kate F. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews. 7. 2020

Included primary studies:

- Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. BMJ 2012;344:e3799.
- Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszczak E, Dixon PH, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomized controlled trial. Lancet 2019;394(10201):849-60.
- Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. Hepatology 2005;42(6):1399-405

- Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernandez I, Sandoval L, Alumna R, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. Journal of Hepatology 1997;27(6):1022-8.

Included primary studies (Dexamethasone):

- Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. Hepatology 2005;42(6):1399-405.

Included primary studies (Cholesytramine):

- Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and Safety of Ursodeoxycholic Acid Versus Cholestyramine in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Gastroenterology 2005; 129: 894–901.

Footnotes:

***** The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

 # Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] We downgraded two levels for very serious limitations in study design, due to two RCTs not having adequate randomisation and a third RCT with high losses to follow-up.

[2] We downgraded one level for serious limitations in study design, due to RCT not having adequate randomization.

[3] We downgraded one level for serious imprecision, due to wide confidence intervals.

[4] We downgraded two levels for very serious imprecision, due to wide confidence intervals and only one study included with few events.

Abbreviations: CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; UDCA: ursodeoxycholic acid.

Endpoint "Perinatal outcome – Meconium-stained liquor"

- **Walker et al. 2020** analyzed intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICH) in eight randomized controlled trials (RCTs) analyzing 769 participants. Because all included studies were RCTs, the certainty of evidence was graded as HIGH by default **(see table 8).**
  - The outcome 'Meconium-stained liquor' was evaluated in comparison to placebo, SAMe and dexamethasone.
  - Compared to placebo (RR 0.63 (0.39 to 1.00)) and SAMe (RR 0.33 (0.20 to 0.56)) a trend towards a positive effect after UDCA treatment can be observed.
  - No significant effect can be observed in comparison to dexamethasone treatment (RR 1.06 (0.60 to 1.87)).
  - Downgrades were performed due to serious limitations regarding study design and outcome assessment as well as serious imprecision (wide confidence intervals).
- **Ovadia et al., 2021** analyzed intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICH) in 34 RCTs, Cohort and Case-Control studies including 6.974 participants (822 from RCTs). Because the majority of the included studies were observational, in the combined analysis the certainty of evidence was graded as LOW by default **(see table 9).** For RCT analysis only the certainty of evidence was graded as HIGH by default. 4.726 (67.8%) women took ursodeoxycholic acid and 2.248 (32.2%) did not take ursodeoxycholic acid.
  - Ovadia et al., 2022 summarized different comparison groups in her analyzation.
  - Women treated with UDCA had a lower odd of meconium-stained liquor (amniotic fluid; aOR: 0.69 (0.50-0.95)) than women not treated with UDCA; in RCTs only as well as observational studies and RCTs summarized.
  - We downgraded due to serious imprecision. No downgrades were performed due to risk of bias, indirectness or inconsistency.
- For RCT data both analyses included the study of Chappell et al., 2012 and Chappell et al., 2019 (PITCHES trial), overlapping in this part.

In summary, in both analysis UDCA showed a positive effect on the likelihoods of meconium-stained liquor. For Ovadia et al., 2021, we downgraded one level due to serious (unknown) imprecision. In Walker et al., 2020 we downgraded RCT analyses due to serious limitations in study design (Blinding) and outcome assessment and imprecision. Due to different study composition the quality of evidence ranges from MODERATE to VERY LOW.
Therefore, the overall quality of evidence for the outcome 'Meconium-stained liquor' in the meta-analysis of Walker et al. 2020 and Ovadia et al., 2022 was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 8: Summary of Findings Table PICO 15 AG 5: Perinatal Outcomes – Meconium-stained liquor

Quality assessment							Effect				
No. of studies (patients)	**Study design#**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Events/Total – Control (Placebo)**	**Events/Total - UDCA**	**Relative effect (95% CI)**	**Quality**	**Importance**
Outcome: Meconium-stained liquor - UDCA vs Placebo											
4 studies (510 participants)	RCT	Serious[1]	Not Serious	Not Serious	Serious[3]	None	94/453	61/457	RR 0.63 (0.39 to 1.00)	LOW (⊕⊕⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Meconium-stained liquor - UDCA vs SAMe											
3 studies (176 participants)	RCT	Serious[2]	Not Serious	Not Serious	Serious[3]	None	39/85	14/91	RR 0.33 (0.20 to 0.56)	LOW (⊕⊕⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Meconium-stained liquor - UDCA vs Dexamethasone											
1 study (83 participants)	RCT	Serious[4]	Not Serious	Not Serious	Serious[3]	None	13/36	18/47	RR 1.06 (0.60 to 1.87)	LOW (⊕⊕⊖⊖)	CRITICAL

Meta-analysis: Walker, Kate F. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews. 7. 2020

Included primary studies:

- Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. BMJ 2012;344:e3799.
- Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszczak E, Dixon PH, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomized controlled trial. Lancet 2019;394(10201):849-60.
- Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. Hepatology 2005;42(6):1399-405

- Liu Y, Qiao F, Liu H, Liu D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical Sciences 2006;26(3):350-2.

Included primary studies (SAMe):

- Binder, Tomás. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Journal of perinatal medicine. 34. . 2006
- Roncaglia, Nadia. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-l-methionine in the treatment of gestational cholestasis. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 111. 2004
- Zhang, L. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a multi-centered randomized controlled trial. European review for medical and pharmacological sciences. 19. 2015

Included primary studies (Dexamethasone):

- Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. Hepatology 2005;42(6):1399-405.

Footnotes:

***** The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

 # Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] We downgraded one level for serious limitations in study design, due to two RCTs not having adequate randomisation and a third RCT with high losses to follow-up.

[2] We downgraded risk of bias one levels for serious limitations in outcome assessment.

[3] We downgraded one level for serious imprecision, due to wide confidence intervals.

[4] We downgraded one level for serious limitations in study design, due to RCT not having adequate randomization.

Abbreviations: CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; UDCA: ursodeoxycholic acid.

Table 9: Summary of Findings Table PICO 15 AG 5: Perinatal Outcome – Meconium-stained liquor

Quality assessment							Effect				
No. of studies (patients)	**Study design#**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Assumed risk – No UDCA**	**Corresponding risk - UDCA**	**aOR (95% CI)**	**Quality**	**Importance**
Outcome: Meconium-stained liquor - UDCA vs no UDCA All studies (all participants)											
34 studies (6.681 fetuses)	RCT & Observational	Not serious	Not Serious	Not Serious	Serious [1]	None	304/1987 (15.3%)	703/4694 (15.0%)	0.69 (0.50-0.95)	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Meconium-stained liquor - UDCA vs no UDCA RCTs (all participants)											
4 studies (861 fetuses)	RCT	Not serious	Not Serious	Not Serious	Serious [1]	None	85/425 (20.0%)	55/436 (12.6%)	0.51 (0.34-0.77)	MODERATE (⊕⊕⊕⊖)	CRITICAL
Outcome: Meconium-stained liquor - UDCA vs no UDCA All studies (only singleton pregnancies)											
34 studies (5120 fetuses)	RCT & Observational	Not serious	Not Serious	Not Serious	Serious [1]	None	266/1760 (15.1%)	499/3360 (14.9%)	0.58 (0.41 – 0.83)	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Meconium-stained liquor - UDCA vs no UDCA RCTs (only singleton pregnancies)											
4 studies (750 fetuses)	RCT	Not serious	Not Serious	Not Serious	Serious [1]	None	72/365 (19.7%)	48/385 (12.5%)	0.54 (0.36-0.81)	MODERATE (⊕⊕⊕⊖)	CRITICAL

Meta-analysis: Ovadia, Caroline. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and individual participant data meta-analysis. The lancet. Gastroenterology & hepatology. 6. 2021

Included primary studies (RCTs)

- Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. BMJ 2012;344:e3799.

- Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszczak E, Dixon PH, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomized controlled trial. Lancet 2019;394(10201):849-60.
- Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-l-methionine in the treatment of gestational cholestasis. Br J Obstet Gynaecol 2004; 111: 17–21.
- Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and Safety of Ursodeoxycholic Acid Versus Cholestyramine in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Gastroenterology 2005; 129: 894–901.

Included primary studies (Stillbirth, observational studies):

- Alessandrelli F, Azzaroli F, Feletti V, et al. A retrospective study on intrahepatic cholestasis of pregnancy: markers of premature delivery. Dig Liver Dis 2009; 41: S106–S107.
- Batsry L, Zloto K, Kalter A, Baum M, Mazaki-Tovi S, Yinon Y. Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin versus singleton pregnancies: is plurality associated with adverse outcomes? Arch Gynecol Obstet 2019; 300: 881–887.
- Broom K, Kane S. The Incidence, Management and Outcomes of Obstetric Cholestasis at the Royal Women's Hospital Victoria – A Retrospective Study. ANZJOG 2016; 56(suppl1): 10.
- Brouwers L, Koster M, Page-Christiaens G, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. Am J Obstet Gynecol 2015; 212: 100.e1–100.e7.
- Casagrandi D, Maksym K, Tetteh A, Sarquis R, Attilakos G. Diagnostic pathway, management and outcomes of women with obstetric cholestasis at UCLH. Br J Obstet Gynaecol 2017; 124(S2): P.MM.85.
- Estiú MC, Frailuna MA, Otero C, et al. Relationship between early onset severe intrahepatic cholestasis of pregnancy and higher risk of meconium-stained fluid. PLoS One 2017; 12
- Gardiner FW, Mccuaig R, Arthur C, et al. The prevalence and pregnancy outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A retrospective clinical audit review. Obstet Med 2019; 12: 123–128.
- Kenyon A, Piercy C, Girling C, Williamson C, Tribe RM, Shennan A. Pruritus may precede abnormal liver function tests in pregnant women with obstetric cholestasis: A longitudinal analysis. Br J Obstet Gynaecol 2001; 108: 1190–1192.
- Kohari KS, Carroll R, Capogna S, Ditchik A, Fox NS, Ferrara LA. Outcome after implementation of a modern management strategy for intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Matern Neonatal Med 2017; 30: 1342–1346.
- Lee R, Kwok K, Ingles S, et al. Association of bile acid concentrations with adverse pregnancy outcome in an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2007; 197: S93.
- Liu X, Landon MB, Chen Y, Cheng W. Perinatal outcomes with intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. J Matern Neonatal Med 2016; 29: 2176–2181.
- Marathe JA, Lim WH, Metz MP, Scheil W, Dekker GA, Hague WM. A retrospective cohort review of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a South Australian population. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2017; 218: 33–38.
- Rook M, Vargas J, Caughey A, Bacchetti P, Rosenthal P, Bull L. Fetal Outcomes in Pregnancies Complicated by Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in a Northern California Cohort. PLoS One 2012; 7: 3–8.
- Shan D, Hu Y, Qiu P, et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in Women With Twin Pregnancy. Twin Res Hum Genet 2016; 19: 697–707.
- Turro E, Astle WJ, Megy K et al. Whole-genome sequencing of patients with rare diseases in a national health system. Nature 2020; 583: 96-102.
- UK unpublished
- UK unpublished
- Italy unpublished

Case control:

- Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: A prospective population-based case-control study. Hepatology 2014; 59: 1482–1491.
- Grymowicz M, Czajkowski K, Smolarczyk R. Pregnancy course in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy treated with very low doses of ursodeoxycholic acid. Scand J Gastroenterol 2016; 51: 78–85.
- Wong LFA, Shallow H, O'Connell MP. Comparative study on the outcome of obstetric cholestasis. J Matern Neonatal Med 2008; 21: 327–330

Footnotes:

[#] Because the majority of the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] We downgraded one level for serious imprecision. No forest plot or individual data provided by which imprecision could be estimated. Compared to other analysis from this group as well as the analysis from Walker et al., 2020 (analysis similar studies) serious imprecision is reasonable.

Abbreviations: CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; UDCA: ursodeoxycholic acid.

Endpoint "Perinatal Outcome – Total preterm birth at less than 37 weeks"

- **Walker et al. 2020** analyzed intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICH) in eight randomized controlled trials (RCTs) analyzing 1136 participants. Because all included studies were RCTs, the certainty of evidence was graded as HIGH by default **(see table 10).**
  - The outcome 'Total preterm birth at less than 37 weeks' was evaluated in comparison to placebo, SAMe, dexamethasone or cholestyramine.
  - Compared to Placebo resp. SAMe UDCA showed a decreased rate of preterm birth before 37 weeks (RR 0.60 (0.37 to 0.97) resp. RR 0.54 (0.35 to 0.81) each 3 studies, low certainty of evidence).
  - No significant effect can be observed for UDCA compared to dexamethasone (RR 0.87 (0.44 to 1.71), one study, very low certainty).
  - Comparison to cholestyramine reveals a 'significant' effect (RR 0.60 (0.15 to 2.35)). However, this effect is based on only one study including 42 patients per group (very low quality of evidence) and should be interpreted with care.
- **Ovadia et al., 2021** analyzed intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICH) in 34 RCTs, Cohort and Case-Control studies including 6.974 participants (822 from RCTs). Because the majority of the included studies were observational, in the combined analysis the certainty of evidence was graded as LOW by default **(see table 11).** For RCT analysis only the certainty of evidence was graded as HIGH by default. 4.726 (67.8%) women took ursodeoxycholic acid and 2.248 (32.2%) did not take ursodeoxycholic acid.
  - Ovadia et al., 2022 summarized different comparison groups in her analyzation.
  - Adjusted analysis of the entire dataset revealed that UDCA treatment was associated with a reduced risk of spontaneous preterm birth (aOR: 0.55 (0.35–0.88)), in contrast to the unadjusted comparisons, in which this reduction was not evident.
  - UDCA treatment was also associated with a reduced risk of total preterm birth for women with singleton and multifetal pregnancies in RCTs (singleton: aOR: 0.51 (0.33–0.79), multi: aOR: 0.61 (0.40–0.92)) and when considering only singleton pregnancies for all studies (aOR: 0.69 (0.48–0.98), adjusting for the main confounders.
  - A survival analysis of women with singleton pregnancies in RCTs showed that the risk of spontaneous preterm birth was lower for women treated with UDCA than for women not treated with UDCA (HR 0.49 (95% CI 0.27–0.88); p=0.017).
  - When the impact of UDCA treatment was compared in women with different peak bile acid concentrations at baseline, UDCA treatment was significantly associated with a reduced risk of spontaneous preterm birth only in those with <u>serum bile acid concentrations between 40 µmol/L and 100 µmol/L</u>
    - <40 µmol/L: HR 0.60 (95% CI 0.26–1.38); p=0.23
    - 40-100 µmol/L: HR 0.35 (95% CI 0.12–0.99); p=0.048
    - ≥ 100 µmol/L: HR 0.49 (95% CI 0.12–2.04); p=0.33,
      although interaction testing between the groups was not significant (p=0·67).
  - Overall, peak bile acid concentration at baseline was associated with spontaneous preterm birth:
    - 40-100 µmol/L: HR 3.46 (95% CI 1.84–6.49); p<0.001

    - ≥ 100 µmol/L: HR 5.53 (95% CI 2.53–12.07); p<0.001.
- For RCT data both analyses included the study of Chappell et al., 2012 and Chappell et al., 2019 (PITCHES trial), overlapping in this part.

In summary, in both analysis there might be a trend towards a protective effect of UDCA on preterm birth rate. However, the certainty of evidence is LOW/VERY LOW due to wide confidence intervals, no consistent directions of CI and limitations in study design and outcome assessment. Subgroup-analysis – separating the comparison group from different strategies (Placebo, SAMe, Cholestyramine, low quality studies) or including observational studies, doesn't change the evaluated effect in major points. Therefore, the quality of evidence for the outcome 'Preterm birth <37 weeks' in the meta-analysis of Walker et al. 2020 and Ovadia et al., 2022 was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Individual studies:

- **Luo et al. 2021** analyzed intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICH) in a retrospective case-control study analyzing 4.287 women with ICP and 570 women without ICP. From those 114 women with ICP were matched each to five women without ICP (total 570). In the study group 'Women with ICP' 73 participants were treated with UDCA and 41 participants were not treated with UDCA (not detailed any further). Because all included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default **(see table 12).**
    - The analysis of Luo et al., 2021 found a significant reduction in the rate of preterm birth after UDCA treatment in the investigated cohort (OR: 0.08 (0.01-0.70), p= 0.02. aOR: 0.10 (0.01-0.90), p= 0.04).
    - We downgraded one level due to serious imprecision (few events analyzed).
    - No downgrades were performed due to inconsistency, imprecision, indirectness, or risk of bias.
    - Consequently, we rated the quality of the evidence for the individual studies as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

The case-control study of Luo et al., 2021 showed a more distinct protective effect for UDCA and preterm rate than the SR/META. Including more studies and more participants the focus is on the SR and META showing a less clear effect. The evidence is uncertain for all comparisons due to wide confidence intervals, not consistent effect directions and limitations in study design and outcome assessment. Therefore, following the approach of the GRADE Working Group the overall quality of evidence for the outcome 'total preterm birth at less than 37 weeks' was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 10: Summary of Findings Table PICO 15 AG 5: Perinatal Outcomes – Total preterm birth at less than 37 weeks

Quality assessment							Effect				
No. of studies (patients)	**Study design#**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Events/Total – Control (Placebo)**	**Events/Total - UDCA**	**Relative effect (95% CI)**	**Quality**	**Importance**
Outcome: Total preterm birth at less than 37 weeks - UDCA vs Placebo											
3 studies (819 participants)	RCT	Serious[1]	Not Serious	Not Serious	Serious[2]	None	104/407	72/412	RR 0.60 (0.37 to 0.97)	LOW (⊕⊕⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Total preterm birth at less than 37 weeks - UDCA vs SAMe											
3 studies (150 participants)	RCT	Serious[3]	Not Serious	Not Serious	Serious[2]	None	37/73	21/77	RR 0.54 (0.35 to 0.81)	LOW (⊕⊕⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Total preterm birth at less than 37 weeks - UDCA vs Dexamethasone											
1 study (83 participants)	RCT	Serious[4]	Not Serious	Not Serious	Serious[3]	None	11/36	12/47	RR 0.87 (0.44 to 1.71)	LOW (⊕⊕⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Total preterm birth at less than 37 weeks - UDCA vs Cholestyramine											
1 study (84 participants)	RCT	Not serious	Serious[5]	Not Serious	Very serious[6]	None	5/42	3/42	RR 0.60 (0.15 to 2.35)	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)	CRITICAL

Meta-analysis: Walker, Kate F. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews. 7. 2020

Included primary studies:

- Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. BMJ 2012;344:e3799.
- Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszczak E, Dixon PH, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomized controlled trial. Lancet 2019;394(10201):849-60.
- Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. Hepatology 2005;42(6):1399-405
- Liu Y, Qiao F, Liu H, Liu D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical Sciences 2006;26(3):350-2.

Included primary studies (SAMe):

- Binder, Tomás. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Journal of perinatal medicine. 34. . 2006
- Roncaglia, Nadia. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-l-methionine in the treatment of gestational cholestasis. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 111. 2004
- Zhang, L. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a multi-centered randomized controlled trial. European review for medical and pharmacological sciences. 19. . 2015

Included primary studies (Dexamethasone):

- Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. Hepatology 2005;42(6):1399-405.

Included primary studies (Cholesytramine):

- Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and Safety of Ursodeoxycholic Acid Versus Cholestyramine in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Gastroenterology 2005; 129: 894–901.

Footnotes:

***** The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

**** GRADE evaluation was adopted from the authors of the review!**

 # Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] We downgraded one level for serious limitations in study design, due to high losses to follow-up.
[2] We downgraded one level for serious imprecision, due to wide confidence intervals.
[3] We downgraded risk of bias two levels for serious limitations in outcome assessment.
[4] We downgraded one level for serious limitations in study design, due to RCT not having adequate randomization.
[5] We downgraded one level for serious inconsistency, due to not consistent effect directions.
[6] We downgraded two levels for very serious imprecision, due to wide confidence intervals and only one study included with few events.

Abbreviations: CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; UDCA: ursodeoxycholic acid.

Table 11: Summary of Findings Table PICO 15 AG 5: Perinatal Outcome – Total preterm birth at less than 37 weeks

Quality assessment							Effect				
No. of studies (patients)	**Study design#**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Assumed risk – No UDCA**	**Corresponding risk - UDCA**	**aOR (95% CI)**	**Quality**	**Importance**
Outcome: Total preterm birth <37 weeks- UDCA vs no UDCA All studies (all participants)											
34 studies (7.495 fetuses)	RCT & Observational	Not serious	Very Serious[1]	Not Serious	Serious[2]	None	508/2208 (23.0%)	2476/5287 (46.8%)	1.30 (0.87–1.94)	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Total preterm birth <37 weeks - UDCA vs no UDCA RCTs (all participants)											
4 studies (866 fetuses)	RCT	Not serious	Serious[3]	Not Serious	Serious[2]	None	106/428 (24.8%)	75/438 (17.1%)	0.61 (0.40–0.92)	LOW (⊕⊕⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Total preterm birth <37 weeks - UDCA vs no UDCA All studies (only singleton pregnancies)											
34 studies (5.807 fetuses)	RCT & Observational	Not serious	Serious[3]	Not Serious	Serious[2]	None	347/1952 (17.8%)	1258/3855 (32.6%)	0.69 (0.48–0.98)	LOW (⊕⊕⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Total preterm birth <37 weeks - UDCA vs no UDCA RCTs (only singleton pregnancies)											
4 studies (753 fetuses)	RCT	Not serious	Serious[3]	Not Serious	Serious[2]	None	66/366 (18.0%)	42/387 (10.9%)	0.51 (0.33–0.79)	LOW (⊕⊕⊖⊖)	CRITICAL

Meta-analysis: Ovadia, Caroline. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and individual participant data meta-analysis. The lancet. Gastroenterology & hepatology. 6. 2021

Included primary studies (RCTs)

- Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. BMJ 2012;344:e3799.

- Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszczak E, Dixon PH, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomized controlled trial. Lancet 2019;394(10201):849-60.
- Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-l-methionine in the treatment of gestational cholestasis. Br J Obstet Gynaecol 2004; 111: 17–21.
- Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and Safety of Ursodeoxycholic Acid Versus Cholestyramine in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Gastroenterology 2005; 129: 894–901.

Included primary studies (Stillbirth, observational studies):

- Alessandrelli F, Azzaroli F, Feletti V, et al. A retrospective study on intrahepatic cholestasis of pregnancy: markers of premature delivery. Dig Liver Dis 2009; 41: S106–S107.
- Batsry L, Zloto K, Kalter A, Baum M, Mazaki-Tovi S, Yinon Y. Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin versus singleton pregnancies: is plurality associated with adverse outcomes? Arch Gynecol Obstet 2019; 300: 881–887.
- Broom K, Kane S. The Incidence, Management and Outcomes of Obstetric Cholestasis at the Royal Women's Hospital Victoria – A Retrospective Study. ANZJOG 2016; 56(suppl1): 10.
- Brouwers L, Koster M, Page-Christiaens G, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. Am J Obstet Gynecol 2015; 212: 100.e1–100.e7.
- Casagrandi D, Maksym K, Tetteh A, Sarquis R, Attilakos G. Diagnostic pathway, management and outcomes of women with obstetric cholestasis at UCLH. Br J Obstet Gynaecol 2017; 124(S2): P.MM.85.
- Estiú MC, Frailuna MA, Otero C, et al. Relationship between early onset severe intrahepatic cholestasis of pregnancy and higher risk of meconium-stained fluid. PLoS One 2017; 12
- Gardiner FW, Mccuaig R, Arthur C, et al. The prevalence and pregnancy outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A retrospective clinical audit review. Obstet Med 2019; 12: 123–128.
- Kenyon A, Piercy C, Girling C, Williamson C, Tribe RM, Shennan A. Pruritus may precede abnormal liver function tests in pregnant women with obstetric cholestasis: A longitudinal analysis. Br J Obstet Gynaecol 2001; 108: 1190–1192.
- Kohari KS, Carroll R, Capogna S, Ditchik A, Fox NS, Ferrara LA. Outcome after implementation of a modern management strategy for intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Matern Neonatal Med 2017; 30: 1342–1346.
- Lee R, Kwok K, Ingles S, et al. Association of bile acid concentrations with adverse pregnancy outcome in an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2007; 197: S93.
- Liu X, Landon MB, Chen Y, Cheng W. Perinatal outcomes with intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. J Matern Neonatal Med 2016; 29: 2176–2181.
- Marathe JA, Lim WH, Metz MP, Scheil W, Dekker GA, Hague WM. A retrospective cohort review of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a South Australian population. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2017; 218: 33–38.
- Rook M, Vargas J, Caughey A, Bacchetti P, Rosenthal P, Bull L. Fetal Outcomes in Pregnancies Complicated by Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in a Northern California Cohort. PLoS One 2012; 7: 3–8.
- Shan D, Hu Y, Qiu P, et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in Women With Twin Pregnancy. Twin Res Hum Genet 2016; 19: 697–707.
- Turro E, Astle WJ, Megy K et al. Whole-genome sequencing of patients with rare diseases in a national health system. Nature 2020; 583: 96-102.
- UK unpublished
- UK unpublished
- Italy unpublished

Case control:

- Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: A prospective population-based case-control study. Hepatology 2014; 59: 1482–1491.

- Grymowicz M, Czajkowski K, Smolarczyk R. Pregnancy course in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy treated with very low doses of ursodeoxycholic acid. Scand J Gastroenterol 2016; 51: 78–85.
- Wong LFA, Shallow H, O'Connell MP. Comparative study on the outcome of obstetric cholestasis. J Matern Neonatal Med 2008; 21: 327–330

Footnotes:

[#] Because the majority of the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] We downgraded two level for very serious inconsistency (direction of effect not consistent, point estimates vary widely).

[2] We downgraded one level for serious imprecision, due to wide confidence intervals.

[3] We downgraded one level for serious inconsistency, because point estimates vary widely.

Abbreviations: CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; UDCA: ursodeoxycholic acid.

Table 12: Narrative Summary of Findings PICO 15 AG 5: Perinatal outcomes – Preterm birth (Individual studies)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Luo et al., 2021	Not Serious NOS 7/9	Women with ICP from Hong Kong - China Controls: Women wo ICP	UDCA treatment	No UDCA treatment	Preterm birth	Not Serious	UDCA: 1/73 (1.37%), Non-UDCA: 6/41 (14.63%)	OR: 0.08 (0.01-0.70), p= 0.02. aOR: 0.10 (0.01-0.90), p= 0.04.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Preterm birth <37 weeks	Not Serious	Not serious				Not Serious	[1]Serious	None
GRADE	⨁⊖⊖⊖	VERY LOW*						

Reference Luo, Mingjuan. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Associated Adverse Maternal and Fetal Outcomes: A Retrospective Case-Control Study. Gastroenterology research and practice. 2021.

*Since the majority of the included studies were observational studies the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
1 – We downgraded one level due to serious imprecision as only few events could be analyzed.

Endpoint "Perinatal outcome – fetal cardiac measurements"

- **Eyisoy et al., 2024** and **Guerra et al., 2024** analyzed the fetal PR interval in pregnant women with ICP vs. healthy pregnant women, including before and after the treatment with UDCA in women with ICP.
  - Both studies reported a decreased fetal PR interval after treatment with UDCA, although not significant in **Eyisoy et al.**
  - A subgroup analysis in **Eyisoy et al.** revealed a significant decrease of the fetal PR interval in women with severe ICP (TBA > 40 mmol/L; n = 10)
- **Vural Yilmaz et al., 2024** analyzed several Doppler measurements (systole/diastole (S/D) ratio, pulsatility index (PI), and resistance index (RI) were measured for umbilical artery (UA), right and left uterine arteries (UtAs), middle cerebral artery (MCA) and peak systolic velocity (PSV) for MCA) in pregnant women with ICP vs. without ICP, including before and after the treatment with UDCA in women with ICP.

- The study reported no significant differences of Doppler measurements between before and after UDCA treatment.

- The three studies were included as indirect evidence, since they do not compare treatment with or without UDCA.
- Because the included studies were observational, in the combined analysis the certainty of evidence was graded as LOW by default (**see table 13**).
  - We downgraded once due to no comparability between case and controls in the studies (Domain II of the Risk of Bias assessment according to the Newcastle-Ottawa scale).
  - We downgraded once due to serious indirectness caused by differences between PICO question and study design.
  - Although two studies reported non-significant results, we decided not to downgrade.

In summary, two out of the three identified studies reported a decreased fetal PR interval after treatment with UDCA. Other cardiac measurements did not change after UDCA treatment. The evidence is uncertain for all comparisons due to differences between the PICO question and the study designs and limitations of study design. Therefore, following the approach of the GRADE Working Group the overall quality of evidence for the outcome 'fetal cardiac measurements' was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 13: Narrative Summary of Findings PICO 15 AG 5: Perinatal outcomes – fetal cardiac measurements

Author	Study type	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
			Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Fetal PR interval – pre/post UDCA treatment									
Eyisoy et al., 2024	Case-control study (n = 90)	Serious[1] (NOS 7/9)	42 women with ICP	In women with ICP: UDCA 10-15 mg/kg/day	Pre-post UDCA treatment	Fetal PR interval	Serious[2]	Serious[3]	- decrease before UDCA vs. after UDCA treatment, although non-significant (123.21 ms ± 8.54 ms vs. 120.98 ms ± 6.70 ms, p = 0.095)
Guerra et al., 2024	Case-control study (n = 182)	Serious[1] (NOS 6/9)	110 women with ICP	In women with ICP: UDCA 15 mg/kg/day	Pre-post UDCA treatment	Fetal PR interval	Serious[2]	Not Serious	- significant decrease after UDCA treatment (134 ms before [IQR, 114–144] vs. 118 ms after [IQR, 111–132], p = 0.004)
Fetal PR interval – pre/post UDCA treatment (subgroup severe ICP)									
Eyisoy et al., 2024	Case-control	Serious[1] (NOS 7/9)	10 women with severe ICP	In women with ICP:	Pre-post UDCA treatment	Fetal PR interval	Serious[2]	Not Serious	- significant decrease after UDCA treatment (127.5 ms [IQR, 118.0–

	study (n = 90)			UDCA 10-15 mg/kg/day					134.75] before vs. 122 ms [IQR, 109.5–126.5] after, p = 0.037)
Doppler measurements – pre/post UDCA treatment									
Vural Yilmaz et al., 2024	Cohort study (n = 60)	Serious[1] (NOS 7/9)	30 women with ICP	In women with ICP: UDCA 2 × 300 mg daily	Pre-post UDCA treatment	systole/diastole (S/D) ratio, pulsatility index (PI), and resistance index (RI) were measured for UA, right and left UtAs, MCA and peak systolic velocity (PSV) for MCA	Serious[2]	Serious[3]	no significant difference in Doppler findings for the ICP group before and after treatment with UDCA
Overall GRADE appraisal									**Other considerations**
Fetal cardiac measurements		Serious[4]	Not Serious				Serious[5]	Not Serious[6]	None
GRADE		⊕⊖⊖⊖	**VERY LOW***						

References

- Eyisoy, Ömer Gökhan. Effect of Maternal Ursodeoxycholic Acid Treatment on Fetal Atrioventricular Conduction in Patients with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Fetal diagnosis and therapy. 51. 2024
- Guerra, Manuel. Fetal PR Interval in Pregnancies with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Case-Control Study. American journal of perinatology. 41. 2024
- Vural Yilmaz, Zehra. The effect of intrahepatic cholestasis of pregnancy and ursodeoxycholic acid treatment on Doppler parameters of fetal and maternal circulation. Ginekologia polska. 95. 2024

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1]Downgraded once due to 0 stars in comparability domain.
[2]Downgraded once due to differences between PICO question and study design.
[3]Downgraded once due to non-significant results.
[4]Downgraded overall due to serious Risk of Bias in all studies.
[5]Downgraded overall due to serious indirectness in all studies.
[6]We decided to not downgrade, since studies reporting a significant effect included most patients. Additionally, a trend of decreasing PR interval was reported in one case.

U2025 PICO 16 (Keine neue Evidenz)

Population: Patients with GCS # Alagille, PFIC, Bile acid synthesis defects
Intervention: Diagnostic evaluation with Elastography #Shearwave Elastography, Fibroscan, transient elastography
Comparison: Transaminases or other non-invasive fibrosis measurements
Outcome: Diagnostic accuracy in the detection of fibrosis or cirrhosis

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed one cohort study by **Shneider et al. 2020.**
In addition, three studies were submitted by guideline expert working members: a cross-sectional study by **Shiau et al. 2020** and two cohort studies by
De Vries et al. 2020 and **Smyk et al. 2020.**

The following studies are included in the narrative GRADE assessment:
De Vries et al. 2020 investigates 67 adult ABCB4 patients, which were analyzed using abdominal ultrasound and liver elastography in a cohort study setting, which represents direct evidence for the PICO question.
Shiau et al. 2020 compares different markers for fibrosis prediction such as APRI, FIB-4 and conjugated bilirubin in 64 children with ALGS or PFIC, in a cross-sectional- study setting, which represents indirect evidence for the PICO question, as the intervention of elastography is not investigated.
Shneider et al. 2020 investigates transient elastography in 458 infants with cholestasis, biliary atresia, ALGS or A1ATD, which represents indirect evidence for the PICO question, as comparison is not investigated, and the population is mixed.
Smyk et al. 2020 compares transient elastography with ABCB4 genotyping and genetic association in 712 infants with consequence of chronic liver disease (CLD), which represents indirect evidence for the PICO question, as comparison is not investigated.

Since the majority of the included studies does not directly compare elastography with transaminases or other non-invasive fibrosis measurements, and as the population is not the population of interest or the outcome of interest is not provided in same studies we consider the available literature as indirect to the PICO question.
An update of the systematic literature search was carried out in January 2025. Thereby no new studies were identified for this PICO question

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Diagnostic accuracy in the detection of fibrosis or cirrhosis

- **De Vries et al. 2020** investigates 67 adult ABCB4 patients, which were analyzed using histopathology, abdominal ultrasound and liver elastography in a cohort study setting, regarding the endpoint of fibrosis using fibrosis score.
- **Shiau et al. 2020** compares different markers for fibrosis prediction such as aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI), FIB-4 and conjugated bilirubin in 64 children with ALGS or PFICs in a cross-sectional study setting, and distinguish between non-severe (F0-F2) and severe (F3-F4) fibrosis as endpoints.
- **Shneider et al. 2020** investigates transient elastography in 458 infants with cholestasis, biliary atresia, ALGS or A1ATD, which represents indirect evidence for the PICO question regarding the endpoint of liver stiffness measurement (LSM).
- **Smyk et al. 2020** compares transient elastography with ABCB4 genotyping and genetic association in 712 adult patients with consequence of chronic liver disease (CLD), regarding the endpoint of liver stiffness measurement.
- Because the included studies are observational studies or cross-sectional studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 1**).
- As specified in the SoF **table 1**, the cross-sectional study by **Shiau et al. 2020** reported that 10/24 (41.7%) of the included PFIC patients were staged as F3-F4 at the final biopsy.
  There was no difference in age at time of biopsy (years) between F3-F4 and F0-F2 (2.2 vs. 1.6; P = 0.682).
  PFIC with F3-F4 had lower conjugated bilirubin levels (0.8 vs. 3.4; P = 0.011) and higher APRI (2.0 vs. 0.8; P = 0.053).
  The AUC of log-transformed APRI and FIB-4 to distinguish F3-F4 in PFIC was 0.74 (P = 0.039) and 0.65 (P = 0.218), respectively.
  An APRI greater than 0.99 demonstrated a sensitivity (95% CI) of 80% (0.44, 0.98) and specificity of 64.29% (0.35, 0.87) in PFIC.
  In PFIC, a 50% increase in APRI was not statistically associated with higher odds of F3-F4. Log-transformed conjugated bilirubin (AUC = 0.26 P = 0.115) was also unable to distinguish F3-F4 in participants with PFIC. ALGS results see table 1.
- The cohort study by **De Vries et al. 2020** reported that 53% of the patients had a (histopathological) fibrosis score of 0 and 27% had a score of 1; thus, 80% did not show advanced fibrosis (compatible with elastography).
- The cohort study by **Shneider et al. 2020** reported that the proportion of valid scans by age was 62.3% (95% CI, 49.2%-75.3%), 80.5% (95% CI, 73.4%-87.7%), 85.8% (95% CI, 80.6%-91.0%), and 88.2% (95% CI, 83.7%-92.6%) for <2, 2-5, 5-10, and 10+ years of age, respectively.
  The authors report a positive correlation between LSM and total bilirubin (TB), international normalized ratio (INR), aspartate aminotransferase (AST), alanine transaminase (ALT), gamma-glutamyl transferase (GGT), gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR), pediatric end-stage liver disease (PELD) score, aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI), and spleen size and a negative correlation with albumin and platelet count.
  Similar correlations existed for A1ATD (except AST, ALT, and albumin) and for ALGS (except for INR, GGT, GPR, and ALT).
- The cohort study by **Smyk et al. 2020** reported a median LSM of 6.7 kPa (2.2 - 75.0 kPa), and the majority (n=486) below 9.1 kPa. The proposed new cut-off value for clinically significant liver fibrosis (LSM ≥ 9.1 kPa), was detected in 226 (32%) individuals, of whom 156 (22%) presented with LSM ≥ 13 kPa, indicating cirrhosis.

- In conclusion, the results of the included studies are very difficult to compare since no two studies investigate the same set of intervention, comparison and outcome. As a consequence, no uniform conclusion can be drawn from the available studies and instead each study should be considered on its own.
- We downgraded due to serious indirectness, because three out of four studies (Shiau et al. 2020, Shneider et al. 2020, Smyk et al. 2020) did not directly compare elastography with transaminases or other non-invasive fibrosis measurements regarding diagnostic accuracy.
- We did not downgrade due to serious risk of bias, although we considered two out of four studies (De Vries et al. 2020, Shneider et al. 2020,) to be of high risk of bias.
- No downgrades were performed due to risk of bias, inconsistency or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Diagnostic accuracy in the detection of fibrosis or cirrhosis" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 16: Elastography vs. Transaminases or other non-invasive fibrosis measurements: Diagnostic accuracy

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
De Vries et al. 2020	Serious [1]	67 adult ABCB4 patients	Histo-pathology	abdominal ultrasound liver elastography	Fibrosis score	Not serious	Not serious	53% of the patients had a fibrosis score of 0 and 27% had a score of 1; thus, 80% did not show advanced fibrosis (compatible with elastography).
Shiau et al. 2020	Not serious	24 children with PFIC	aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI), FIB-4 and conjugated bilirubin	Each other	non-severe (F0-F2) and severe (F3-F4) fibrosis	Serious [2]	Not serious	"10/24 (41.7%) participants with PFIC were staged as F3-F4 at final biopsy. Among PFIC, there was no difference in age at time of biopsy (years) between F3-F4 and F0-F2 (2.2 vs. 1.6; P = 0.682). PFIC with F3-F4 had lower conjugated bilirubin levels (0.8 vs. 3.4; P = 0.011) and higher APRI (2.0 vs. 0.8; P = 0.053). The AUC of log-transformed APRI and FIB-4 to distinguish F3-F4 in PFIC was 0.74 (P = 0.039) and 0.65 (P = 0.218), respectively. An APRI greater than 0.99 demonstrated a sensitivity (95% CI) of 80% (0.44, 0.98) and specificity of 64.29% (0.35, 0.87) in PFIC. In PFIC, a 50% increase in APRI was not statistically associated with higher odds of F3-F4. Log-transformed conjugated bilirubin (AUC = 0.26 P = 0.115) was also unable to distinguish F3-F4 in participants with PFIC."
Shiau et al. 2020	Not serious	40 children with ALGS	aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI), FIB-4 and conjugated bilirubin	Each other	non-severe (F0-F2) and severe (F3-F4) fibrosis	Serious [2]	Not serious	"13/40 (32.5%) participants with ALGS were staged as F3-F4 at final biopsy. Among ALGS, there was no difference in age (years) at time of biopsy between F3-F4 and F0-F2 (3.5 vs. 1.6; P = 0.319). There were also no differences in AST, ALT, platelets, conjugated bilirubin, or GPR between those with F3-F4 versus F0-F2. However, ALGS with F3-F4 had higher APRI (3 vs. 1.7; P = 0.029) but not FIB-4 (0.3 vs. 0.1; P = 0.076). The AUC of log-transformed APRI and FIB-4 to

								distinguish F3-F4 in ALGS was 0.72 (P = 0.012) and 0.68 (P = 0.039), respectively. An APRI greater than 2.97 demonstrated a sensitivity (95% confidence interval [CI]) of 61.54% (0.32, 0.86) and specificity of 81.48% (0.62, 0.94) in ALGS. With a 50% increase in APRI, the odds of F3-F4 were 1.31-fold higher (95% CI: 1.04, 1.65; P = 0.023) in ALGS. Log-transformed conjugated bilirubin (AUC = 0.69; P = 0.121) was unable to distinguish F3-F4 in participants with ALGS."
Shiau et al. 2020	Not serious	64 children with ALGS and PFIC	aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI), FIB-4 and conjugated bilirubin	Each other	Longitudinal analysis of fibrosis in all participants (ALGS and PFIC)	Serious [2]	Not serious	"A linear mixed model demonstrated that in 1 year, there was a 10% increase in APRI (95% CI = 3.75, 16.57; P = 0.001) and a 60.2% increase in FIB-4 (40.79, 82.21; P < 0.001). Using logistic regression, participants who exceeded these percentage changes of APRI and FIB-4 in 1 year, increased their odds of F3-F4 by 1.14-fold (P < 0.001) and 1.01-fold (P = 0.242), respectively."
Shneider et al. 2020	Serious [1]	550 infants with cholestasis, biliary atresia, ALGS or A1ATD	transient elastography	-	Liver stiffness measurement	Serious [2]	Not serious	"The proportion of valid scans by age was 62.3% (95% CI, 49.2%-75.3%), 80.5% (95% CI, 73.4%-87.7%), 85.8% (95% CI, 80.6%-91.0%), and 88.2% (95% CI, 83.7%-92.6%) for <2, 2-5, 5-10, and 10+ years of age, respectively. Correlation of LSM with biochemical characteristics Each parameter was examined for its correlation with LSM in the context of the three diseases. In **BA**, there was a positive correlation between LSM and TB, INR, AST, ALT, GGT, GPR, PELD score, APRI, and spleen size and a negative correlation with albumin and platelet count. The negative relationship between platelet count and LSM in BA persisted even with platelet counts in the "normal" range (i.e., >150,000; P = 0.025).

								Similar correlations existed for **A1ATD** (except AST, ALT, and albumin) and for **ALGS** (except for INR, GGT, GPR, and ALT)."
Smyk et al. 2020	Not serious	in 712 adults with consequence of chronic liver disease (CLD)	Transient elastography	ABCB4 genotyping and genetic association	Liver stiffness measurement	Serious [2]	Not serious	"Analysis of the TE results in our study cohort revealed a median LSM of 6.7 kPa (2.2 - 75.0 kPa). LSM in the majority (N = 486) of examined patients was below 9.1 kPa. LSM ≥ 9.1 kPa, the proposed new cut-off value for clinically significant liver fibrosis, was detected in 226 (32%) individuals, of whom 156 (22%) presented with LSM ≥ 13 kPa, indicating cirrhosis."
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Diagnostic accuracy	Not serious	Not serious				Serious [2]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **de Vries E, et al. Carriers of ABCB4 gene variants show a mild clinical course, but impaired quality of life and limited risk for cholangiocarcinoma. Liver Int 2020 Dec;40(12):3042-3050.**
- **Shiau H, et al. Biopsy Validated Study of Biomarkers for Liver Fibrosis and Transplant Prediction in Inherited Cholestasis. Hepatol Commun 2020 Aug 1;4(10):1516-1526.**
- **Shneider BL, et al. Nonfasted Liver Stiffness Correlates with Liver Disease Parameters and Portal Hypertension in Pediatric Cholestatic Liver Disease. Hepatol Commun 2020 Nov; 4(11): 1694–1707.**
- **Smyk W, et al. Genetic variant c.711A>T in the hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4 is associated with significant liver fibrosis. J Physiol Pharmacol 2020 Jun;71(3).**

Footnotes:

***Since the included studies are cohort are or cross-sectional studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 Two studies were considered to be at high risk of bias due to 0 stars in comparability domain of the Newcastle-Ottawa Scale for Cohort studies (De Vries et al. 2020, Shneider et al. 2020)
2 Three studies were considered to provide indirect evidence, since they do not exactly match the PICO questions.
3 We did not downgrade due to serious risk of bias, although we considered two out of four studies (De Vries et al. 2020, Shneider et al. 2020,) to be of high risk of bias.
4 We downgraded once due to serious indirectness, because three out of four studies (Shiau et al. 2020, Shneider et al. 2020, Smyk et al. 2020) did not directly compare elastography with transaminases or other non-invasive fibrosis measurements regarding diagnostic accuracy.

Endpoint: Quality of life

- **De Vries et al. 2020** investigates 48 adult ABCB4 patients, which were analyzed using abdominal ultrasound and liver elastography in a cohort study setting, regarding the endpoint of quality of life.
- Because the included study is an observational study the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 2**).
- As specified in the SoF **table 2**, the cohort study by **De Vries et al. 2020** reported that none of the short form 36 (SF-36) domains showed a correlation with gender, age, phenotype of disease, US characteristics, current UDCA treatment, liver stiffness or cholecystectomy.
- We downgraded once due to serious risk of bias in the included study by de Vries et al. 2020.
- No downgrades were performed due to indirectness, inconsistency or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Quality of life" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 16: Elastography vs. Transaminases or other non-invasive fibrosis measurements: Quality of life

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
De Vries et al. 2020	Serious [1]	48 adult ABCB4 patients	abdominal ultrasound	liver elastography	Quality of life SF-36	Not serious	Not serious	None of the SF-36 domains showed a correlation with gender, age, phenotype of disease, US characteristics, current UDCA treatment, liver stiffness or cholecystectomy.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Quality of life	Serious [2]	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **de Vries E, et al. Carriers of ABCB4 gene variants show a mild clinical course, but impaired quality of life and limited risk for cholangiocarcinoma. Liver Int 2020 Dec;40(12):3042-3050.**

Footnotes:
***Since the included studies are cohort or cross-sectional studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
1 The included study (de Vries et al 2020) was considered to be at high risk of bias due to 0 stars in the comparability domain of the Newcastle-Ottawa scale.
2 We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in the included study.

U2025 PICO 17

Population: Patients with indication for surgical biliary diversion
Intervention: Nasobiliary tube prior to surgery
Comparison: No nasobiliary tube prior to surgery
Outcome: Is the effect of a nasobiliary tube predictive for the effect of surgical biliary diversion?

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed 2 studies for this PICO question, one case-control study by **Liu et al 2020** and a case series by **Jannone et al 2020**.

The following studies in narrative GRADE assessment:
Jannone et al 2020 investigates transient nasobiliary drainage (NBD) prior to partial internal biliary drainage (PIBD) in a case series of 3 PFIC2 patients, which represents indirect evidence for the PICO question, as the article lacks direct comparison of no NBD before PIBD.
Liu et al 2020 compares partial internal biliary drainage (PIBD) pre vs. post treatment in 11 PFIC2 (of which 8 controls) and compare them to 40 age-matched healthy controls, in a case-control study setting, which represents indirect evidence for the PICO question, as the intervention of nasobiliary drainage is not available.
Since none of the included studies directly compares nasobiliary tube prior to surgery with no nasobiliary tube prior to surgery we consider the available literature as indirect to the PICO question.
An update of the systematic literature search was carried out in January 2025. Thereby the study of Pfister et al. 2023 was identified.
Pfister et al. 2023 describes the use of nasobiliary tube due to severe pruritus in 3 PFIC2 patients. This study also represents indirect evidence for the PICO question, as the article lacks direct comparison of no nasobiliary tube prior to surgery.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Pruritus

- **Jannone et al 2020** investigates transient nasobiliary drainage (NBD) prior to partial internal biliary drainage (PIBD) in a case series of 3 PFIC2 patients regarding the endpoint of pruritus.
- **Pfister et al. 2023** described the use of nasobiliary tubes due to severe pruritus in 3 patients with PFIC2.
- Because the included studies are from observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 1**).
- As specified in the SoF **table 1**, the case series by **Jannone et al 2020** reported that two patients repeatedly responded to NBD and presented with complete pruritus resolution after subsequent PIBD. NBD failed technically in the third patient, and PIBD was partially successful.
- Pfister et al. 2023 found that patients responded immediately with a resolution of pruritus, but naturally the therapeutic effect of this intervention was limited over time and led only to partial remission.
- In conclusion, all of the included studies report favorable effects of nasobiliary drainage prior to PIBD in PFIC patients regarding pruritus resolvement, however the overall number of cases is very low so caution is advised in the interpretation of the results.
- We downgraded due to serious indirectness, because **Jannone et al 2020 and Pfister et al. 2023** did not directly compare nasobiliary drainage with no nasobiliary drainage prior to PIBD surgery.
- We downgraded once due to high risk of bias in all of the included studies.
- No downgrades were performed due to inconsistency or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Pruritus" was rated as VERY LOW (⨁⊖⊖⊖).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 17: Nasobiliary tube prior to surgery vs. no Nasobiliary tube prior to surgery: Pruritus

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Jannone et al 2020	Serious [1]	3 PFIC2 patients	Nasobiliary drainage before partial internal biliary drainage	Pre-post comparison	Pruritus resolvement	Serious [2]	Not serious	Two patients repeatedly responded to NBD and presented with complete pruritus resolution after subsequent PIBD. NBD failed technically in the third patient, and PIBD was partially successful.
Pfister et al. 2023	Serious [1]	3 PFIC2 patients	Nasobiliary tube due to severe pruritus	Pre-post comparison	Pruritus resolvement	Serious [2]	Not serious	Due to severe pruritus, 3 patients each received a nasobiliary tube or molecular adsorbent recirculating system therapy once or more. Typically, these itching episodes were triggered by mild infections, and patients responded immediately with a decrease in bile acids and resolution of pruritus. Naturally, the therapeutic effect of this intervention was limited over time and led to only partial remission.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Pruritus	Serious[3]	Not serious				Serious [4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Jannone G, et al. Nasobiliary drainage prior to surgical biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis type II. Eur J Pediatr 2020 Oct;179(10):1547-1552.**
- Pfister, Eva-Doreen. Native liver survival in bile salt export pump deficiency: results of a retrospective cohort study. Hepatology communications 2023;7:e0092.

Footnotes:
***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
[1] The included studies were considered to be at high risk of bias; two questions were answered with “no” in the Joana-Briggs Institute (JBI) checklist for case series. The study of Pfister et al. 2023 shows a risk of bias due to lack of adjustment for confounding factors.
[2] We downgraded due to serious indirectness, because the included studies did not compare nasobiliary drainage with no nasobiliary drainage prior to PIBD surgery.
[3] We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in the included studies.
[4] We downgraded once due to serious indirectness because all included studies are indirect regarding the PICO.

Endpoint: Bile acids

- **Liu et al 2020** compare partial internal biliary drainage (PIBD) pre vs. post treatment in 11 PFIC2 (of which 8 controls) and compare them to 40 age-matched healthy controls in a case-control study setting regarding the endpoint of bile acids.
- Because the included studies are non-randomized controlled trials and observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 2**).
- As specified in the SoF **table 2**, the case-control study by **Liu et al 2020** reported no changes in total plasma bile acid concentration pre-vs post PIBD in two out of three patients. In the third the total plasma bile acid concentrations were reduced by 5.5-fold and the bile acid profile shifted toward that of the healthy controls. In addition, the level of secondary bile acids increased dramatically (25-fold) after PIBD in the same patient.
- In conclusion, all of the included studies report favorable effects of PIBD in PFIC patients regarding bile acids, however the overall number of cases is very low and provide no information regarding nasobiliary draginage so caution is advised in the interpretation of the results.
- We downgraded due to serious indirectness, because **Liu et al 2020** did not present a direct comparison between nasobiliary drainage and no nasobiliary drainage prior to PIBD surgery.
- We downgraded once due to high risk of bias in all the included studies.
- No downgrades were performed due to heterogeneity or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Bile acids" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 17: Nasobiliary tube prior to surgery vs. no Nasobiliary tube prior to surgery: Serum bile acids

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Liu et al 2020	Serious [1]	3 PFIC type 2 (PIFC 2) patients, 40 healthy controls 8 PFIC 2 controls	Partial internal biliary diversion	Pre-post comparison	Bile acids	Serious [2]	Not serious	"No significant changes in total plasma bile acid concentrations were observed in P1 and P2; however, in P3, with relief of cholestasis, as expected, the total plasma bile acid concentrations were reduced by 5.5 fold and the bile acid profile shifted toward that of the healthy controls, with increased levels of unconjugated CA, CDCA, DCA, and LCA and decreased levels of conjugated primary bile acids (tauro-CA, tauro-CDCA, and glycol-CDCA). What was not anticipated is that the level of secondary bile acids increased dramatically (25-fold) after PIBD in P3. Total plasma DCA and LCA increased 26-fold and 12-fold respectively. When cholestasis recurred in P3, the bile acid profile reverted toward that seen before PIBD and the total bile acids in the plasma increased by 3.5-fold compared to the level after PIBD, when cholestasis had been relieved."
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Bile acids	Serious[3]	Not serious				Serious [4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Liu T, et al Changes in plasma bile acid profiles after partial internal biliary diversion in PFIC2 patients. Ann Transl Med 2020 Mar; 8(5): 185.**

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] 0 stars in the comparability domain of the Newcastle-Ottawa Scale (NOS), as a consequence the study was considered to be of high risk of bias (Liu et al 2020)

[2] We downgraded due to serious indirectness, because the included studies did not compare nasobiliary drainage with no nasobiliary drainage prior to PIBD surgery.

[3] We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in the included study.

[4] We downgraded once due to serious indirectness because all included studies are indirect in regard to the PICO.

Endpoint: Adverse events

- **Jannone et al 2020** investigates transient nasobiliary drainage (NBD) prior to partial internal biliary drainage (PIBD) in a case series of 3 PFIC2 patients regarding the endpoint of adverse events.
- Because the included studies are from observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 3**).
- As specified in the SoF **table 3**, the case series by **Jannone et al 2020** reported that the only adverse event observed within 7 years was very mild transient osmotic diarrhea.
- In conclusion, all of the included studies report no significant adverse events of nasobiliary drainage prior to PIBD in PFIC patients, however the overall number of cases is very low, so caution is advised in the interpretation of the results.
- We downgraded due to serious indirectness, because **Jannone et al 2020** did not directly compare nasobiliary drainage with no nasobiliary drainage prior to PIBD surgery.
- We downgraded once due to high risk of bias in all of the included studies.
- No downgrades were performed due to inconsistency or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Adverse events" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 3: Narrative Summary of Findings PICO 17: Nasobiliary tube prior to surgery vs. no Nasobiliary tube prior to surgery: Adverse events

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Jannone et al 2020	Serious [1]	3 PFIC2 patients	Nasobiliary drainage before partial internal biliary drainage	Pre-post comparison	Adverse events	Serious [2]	Not serious	Mild post-endoscopic biological pancreatitis occurred in 2/6 NBD procedures and resolved spontaneously. The only adverse effect observed within 7 years post-PIBD was very mild transient osmotic diarrhea.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverseevents	Serious[3]	Not serious				Serious [4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Jannone G, et al. Nasobiliary drainage prior to surgical biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis type II. Eur J Pediatr 2020 Oct;179(10):1547-1552.**

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] The included study (Jannone et al 2020) was considered to be at high risk of bias; two questions were answered with “no” in the Joana-Briggs Institute (JBI) checklist for case series.

[2] We downgraded due to serious indirectness, because the included studies did not compare nasobiliary drainage with no nasobiliary drainage prior to PIBD surgery.

[3] We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in the included study.

[4] We downgraded once due to serious indirectness because all included studies are indirect in regard to the PICO.

U2025 PICO 18

Population: Patients with PFIC/AGS
Intervention: External biliary diversion
Comparison: Internal biliary diversion
Outcome: Itch, Serum bile acids, survival with native liver

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis. The systematic search and screening revealed **17 studies for this PICO question**. These are the systematic reviews (SR) and meta-analysis (META) of Bolia et al. 2022 and Verkade et al., 2020, and 14 observational studies (Arnell et al. 2008; Bjornland et al. 2021; Bull et al. 2018; Diao et al. 2013; Emerick et al. 2008; Emond and Whitington 1995; Erginel et al. 2018; Foroutan et al. 2020; Halaweish and Chwals 2010; Lemoine et al. 2017; Melter et al. 2000; Ramachandran et al. 2014; Schukfeh et al. 2012; Yang et al. 2009) and the case report of van der Woerd et al., 2015. The observational studies are all included in Verkade et al., 2020 and Bolia et al. 2022 and were therefore not analyzed separately. The SR & META of Bolia et al., 2022 and Verkade et al., 2020 are overlapping in the analyzing studies, therefore, we decided to include the more recent study of Bolia et al., 2022 in our evaluation. The case report of van der Woerd et al. 2015, is not included in both META and is analyzing **total biliary diversion** (all other studies focus on partial biliary diversion). Therefore, included this report separately in our analysis (table 5 & 6). The study details are shown in the corresponding evidence tables, and the outcome dependent analysis is discussed in the following sections.

An update of the systematic literature search was carried out in January 2025. Thereby the studies of Nasr El-Din et al 2023, Pfister et al. 2023 as well as Sahloul et al. 2023 were identified.

Results of the systematic review and meta-analysis of Bolia et al. 2022:
Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint “Improvement in Pruritus/Itching”

- **Bolia et al. 2022** analyzed biliary diversion (BD) in 22 studies, which included 339 children. The mean age at which BD was performed ranged from 1.5 ± 0.47 years to 12.7 ± 3.7 years, and the follow-up duration after BD ranged from 15 ± 4.6 months to 17.5 ± 4.9 years. Because all included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default **(see table 1).**
- **Partial external biliary diversion (PEBD)** was analyzed in 14 studies (Arnell et al. 2008; Bull et al. 2018; Davit-Spraul et al. 2010; Emerick et al. 2008; Emond and Whitington 1995; Englert et al. 2007; Halaweish and Chwals 2010; Jankowska et al. 2016; Melter et al. 2000; Ng et al.

2000; Schukfeh et al. 2012; Wang et al. 2017; Whitington et al. 1994; Yang et al. 2009) published between 1994 and 2018, and investigating 234 children. Pre/post comparison regarding response to pruritus resulted in

- **57% (43%-71%, I^2= 71%) response after PEBD**

During the 2025 literature update the prospective cohort study of Nasr El-Din et al 2023 as well as the retrospective cohort study of Pfister et al 2023 was additionally included in this analysis (see table 2).

- Nasr El-Din et al 2023 analyzed the effect of PEBD in 7 patients with PFIC (n = 5) or Alagille Syndrome (AGS) (n = 2) and reported a significant improvement of pruritus after the surgery (decrease of their 5-D score significantly from 24 preoperative (range: 23–25) to 5 (range: 5–7) postoperative). None of the patients required a pruritus medication postoperatively.
- Pfister et al. 2023 describes 18 patients with PFIC2 after biliary diversion surgery (17 of those patients received PEBD) in a Pre-Post comparison. The authors found that 50% of all diversions led to dissolvement of pruritus.

- The combined analysis showed **confidence intervals (**CI's) are not overlapping and point estimates vary widely. Some statistical heterogeneity present (I^2= 71%). Therefore, we downgraded one level due to serious inconsistency.
- None of the studies directly compared PEBD to PIBD as stated by the PICO, therefore we downgraded one level due to serious indirectness.
- The cohort studies of Nasr El-Din et al. 2023 and Pfister et al. 2023 showed a risk of bias regarding lack of adjustment of confounding factors. However, the authors of the meta-analysis reported no studies with poor quality; therefore, no downgrades were performed because of risk bias.
- No downgrades were performed due to imprecision.

- **Partial internal biliary diversion (PIBD)** was analyzed in 6 studies (Diao et al. 2013; Erginel et al. 2018; Foroutan et al. 2020; Gunaydin et al. 2016; Ramachandran et al. 2014; Wang et al. 2017) published between 2013 and 2020 and investigating 75 children. Pre/post comparison regarding response to pruritus resulted in
  - **72% (43%-96%, I^2= 80%) response after PIBD.**
- The combined analysis showed moderate statistical heterogeneity (I2= 80%). Sensitivity analysis (exclusion of the study of Wang et al. 2017) reduced heterogeneity to 34% and resulted in response rate of **78% (56%-90%, I^2= 34%).**
  Therefore, no downgrades were performed due to inconsistency.
- None of the studies directly compared PEBD to PIBD as stated by the PICO, therefore we downgraded one level due to serious indirectness.
- The authors of the meta-analysis reported no studies with poor quality; therefore, no downgrades were performed because of risk of bias.
- No downgrades were performed due to imprecision.
- In summary, the response rate was better for children undergoing PIBD than PEBD. However, as there are no studies directly comparing both methods a direct comparison is not meaningful. The children in both groups are not matched or adjusted to confounding factors, therefore the differences in response rates can also result from differences in cohort composition.
- **Consequently, we rated the quality for the outcome 'Improvement in pruritus/itching' in the meta-analysis of Bolia et al. 2022 as well as the individual studies as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).**

Table 1: Summary of Findings Table PICO 18 AG 5: Improvement in Pruritus

Quality assessment							Effect				
No. of studies (patients)	**Study design[#]**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Events intervention**	**Events comparison**	**Proportion (before/after treatment)**	**Quality**	**Importance**
Post PEBD											
14 studies (234 participants)	Observational	Not serious	Serious[1]	Serious[2]	Not serious	None	-	-	57% (43%-71%)	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).	CRITICAL
Post PIBD											
6 studies (75 participants)	Observational	Not serious	Serious[1]	Serious[2]	Not serious	None	-	-	72% (43%-96%)	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).	CRITICAL

Meta-analysis: Bolia, R., et al., *Biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review and meta-analysis.* Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2022. **16**(2): p. 163-172.

Included primary studies (PEBD):.

- Arnell H, et al. Preoperative observations and short-term outcome after partial external biliary diversion in 13 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2008 Jul;43(7):1312-20.
- Bull, L.N., et al., *Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies.* Hepatol Commun, 2018. **2**(5): p. 515-528.
- Davit-Spraul, A., et al., *ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history.* Hepatology, 2010. **51**(5): p. 1645-55.
- Emerick, K.M., et al., *Bile composition in Alagille Syndrome and PFIC patients having Partial External Biliary Diversion.* BMC Gastroenterol, 2008. **8**(1471-230X (Linking)): p. 47.

- Emond, J.C. and P.F. Whitington, *Selective surgical management of progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler's disease).* J Pediatr Surg, 1995. **30**(12): p. 1635-41.
- Englert, C., et al., *Liver transplantation in children with progressive familial intrahepatic cholestasis.* Transplantation, 2007. **84**(10): p. 1361-3.
- Halaweish I, et al. Long-term outcome after partial external biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2010 May;45(5):934-7.
- Jankowska, I., et al., *Influence of Partial External Biliary Diversion on the Lipid Profile in Children With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2016. **63**(6): p. 598-602.
- Melter M, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients. Am J Gastroenterol 2000 Dec;95(12):3522-8.
- Ng, V.L., et al., *Long-term outcome after partial external biliary diversion for intractable pruritus in patients with intrahepatic cholestasis.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2000. **30**(2): p. 152-6.
- Schukfeh N, et al. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg . 2012 Mar;47(3):501-5.
- Wang, K.S., et al., *Analysis of surgical interruption of the enterohepatic circulation as a treatment for pediatric cholestasis.* Hepatology, 2017. **65**(5): p. 1645-1654.
- Whitington, P.F., et al., *Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1994. **18**(2): p. 134-41.
- Yang H, et al. Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009 Aug;49(2):216-21.

Included primary studies (PIBD):

- Diao, M., et al., *Laparoscopic cholecystocolostomy: a novel surgical approach for the treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis.* Ann Surg, 2013. **258**(6): p. 1028-33.
- Erginel B, et al. Long-term outcomes of six patients after partial internal biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2018 Mar;53(3):468-471.
- Foroutan HR, et al. Effects of partial internal biliary diversion on long-term outcomes in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: experience in 44 patients. Pediatr Surg Int . 2020 May;36(5):603-610.
- Gunaydin, M., et al., *Different techniques for biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis.* J Pediatr Surg, 2016. **51**(3): p. 386-9.
- Ramachandran P, et al. Outcome of partial internal biliary diversion for intractable pruritus in children with cholestatic liver disease. Pediatr Surg Int 2014 Oct;30(10):1045-9.
- Wang, K.S., et al., *Analysis of surgical interruption of the enterohepatic circulation as a treatment for pediatric cholestasis.* Hepatology, 2017. **65**(5): p. 1645-1654.

Footnotes:

[#] Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] CI's not overlapping, point estimates vary widely, statistical heterogeneity present. Therefore, we downgraded the quality of evidence one level.

[2] None of the studies directly compared PEBD to PIBD as stated by the PICO, therefore we downgraded one level due to serious indirectness.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

Table 2: Summary of Findings Table PICO 18 AG 5: Improvement in Pruritus

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Nasr El-Din et al 2023	Serious[1]	5 PFIC patients, 2 AGS patients	Partial external biliary diversion (PEBD)	Pre-post comparison	Pruritus improvement (5D pruritus score)	Serious[2]	Not serious	All the enrolled patients witnessed the improvement of pruritus, decrease of their 5-D score significantly from 24 (range: 23–25) preoperative to 5 (range: 5–7) throughout the postoperative follow up time (P < 0.001). None of our patients required a pruritus medication postoperatively.
Pfister et al. 2023	Serious[1]	18 PFIC 2 patients	Biliary diversion surgery (17 patients received PEBD)	Pre-post comparison	Pruritus	Serious[2]	Not serious	Exactly 50% of all biliary diversions led to excellent long-term results with normal liver function, no cholestasis, and no residual pruritus.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Itch Pruritus	Not serious	Not serious				Serious [2]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- Nasr El-Din, Hadeer Mohamed. Evaluation of Clinical Outcomes in Children with Intrahepatic Cholestasis Postpartial External Biliary Diversion: A Single-Center Experience. J Indian Assoc Pediatr Surg 2023;28(4):293-299.
- Pfister, Eva-Doreen. Native liver survival in bile salt export pump deficiency: results of a retrospective cohort study. Hepatology communications 2023;7:e0092.

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] High risk of bias identified using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies, due to 0 stars in comparability domain. In the overall assessment, no downgrade was performed since the meta-analysis only included studies with low risk of bias.

[2] None of the studies directly compared PEBD to PIBD as stated by the PICO, therefore we downgraded one level due to serious indirectness.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint Serum bile acid level

- **Bolia et al. 2022** analyzed the pre- and post-operative serum bile acid levels (BA) in 13 studies. The mean age at which BD was performed ranged from 1.5 ± 0.47 years to 12.7 ± 3.7 years, and the follow-up duration after BD ranged from 15 ± 4.6 months to 17.5 ± 4.9 years. Because all included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default **(see table 3).**
- **Partial external biliary diversion (PEBD)** was performed in 11 of these studies including 144 participants.
- The included studies were published between 2000 and 2021 (Bjornland et al. 2021; Davit-Spraul et al. 2010; Emerick et al. 2008; Jankowska et al. 2016; Lemoine et al. 2017; Melter et al. 2000; Ng et al. 2000; Schukfeh et al. 2012; Wang et al. 2017; Wassman et al. 2018; Yang et al. 2009) and resulted in an overall reduction of serum BA of:
    - **169.19 (98.78-239.61) µmol/L, I^2= 81%**

During the 2025 literature update the prospective cohort study of Nasr El-Din et al 2023 as well as the retrospective cohort studies of Sahloul et al. 2023 and Pfister et al. 2023 were additionally included in this analysis (see table 4).

- Nasr El-Din et al 2023 analyzed the effect of PEBD in 7 patients with PFIC (n = 5) or Alagille Syndrome (AGS) (n = 2) and reported that the bile salt level decreased significantly from 154 µmol/dl (range: 29.5–216) preoperatively to 80 µmol/dl (range: 14–104) postoperatively (P = 0.013).
- Sahloul et al 2023 investigated the effect of biliary diversion on 13 patients with PFIC1 or PFIC2.
  After biliary diversion, children with PFIC 1 experienced a dramatic decrease in bile acid levels from 173.4 ± 88.19 (range 59.6–261 µmol/L) preoperatively to 72.84 ± 71.66 (range 0.4–308.7 µmol/L) postoperatively, p = 0.0002. The bile acid values of the children with PFIC 2 remained without change after the biliary diversion. The bile acid values for PFIC 2 were 216.1 ± 95 (range 8.6–528.0 µmol/L) preoperatively and 223.7 ± 111.7 (range 2.1–596.4 µmol/L) postoperatively.
- Pfister et al. 2023 describes 18 patients with PFIC2 after biliary diversion surgery (17 of those patients received PEBD) in a Pre-Post comparison. After PEBD, serum bile acids decreased immediately postoperatively. In patients surviving long term with their native liver, serum bile acids remained within the normal range.

- The combined analysis showed some statistical heterogeneity (I^2= 81%). Sensitivity analysis could not identify the source of heterogeneity. Therefore, we downgraded one level due to serious inconsistency.
- None of the studies directly compared PEBD to PIBD as stated by the PICO, therefore we downgraded one level due to serious indirectness.
- The cohort studies of Nasr El-Din et al. 2023 and Pfister et al. 2023 showed a risk of bias regarding lack of adjustment of confounding factors. However, the authors of the meta-analysis reported no studies with poor quality; therefore, no downgrades were performed because of risk of bias.
- No downgrades were performed due to imprecision.

- **Partial internal biliary diversion (PIBD)** was analyzed in two studies published 2013 and 2014, investigating 30 children. The combined analysis resulted in an overall reduction of serum BA of

- **205.1 (1.25-409.1) µmol/L, I^2= 96%**

- CIs are not overlapping and point estimates vary widely. Statistical heterogeneity present (I^2= 96%). Therefore, we downgraded one level due to serious inconsistency.
- Since only two studies resp. 30 patients could be analyzed, we downgraded one level due to serious imprecision.
- None of the studies directly compared PEBD to PIBD as stated by the PICO, therefore we downgraded one level due to serious indirectness.
- The authors of the meta-analysis reported no studies with poor quality; therefore, no downgrades were performed because of risk of bias.
- In summary, the reduction in serum bile acid level was better for children undergoing PIBD than PEBD. However, as there are no studies directly comparing both methods a direct comparison is not meaningful. The children in both groups are not matched or adjusted to confounding factors, therefore the differences in bile acid levels can also result from differences in cohort composition. **Consequently, we rated the quality for the outcome 'Reduction in serum bile acid level' in the meta-analysis of Bolia et al. 2022 as well as the individual studies as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).**

Table 3: Summary of Findings Table PICO 18 AG 5: Serum bile acid level

Quality assessment							Effect				
No. of studies (patients)	**Study design[#]**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Events intervention**	**Events comparison**	**Weighted MD (before/after treatment)**	**Quality**	**Importance**
Post-PEBD											
11 studies (144 participants)	Observational	Not serious	Serious[1]	Serious[2]	Not serious	None	-	-	169.19 (98.78-239.61) µmol/L	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).	CRITICAL
Post-PIBD											
2 studies (30 participants)	Observational	Not serious	Serious[1]	Serious[2]	Serious[3]	None	-	-	205.1 (1.25-409.10) µmol/L	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).	CRITICAL

Meta-analysis: Bolia, R., et al., *Biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review and meta-analysis.* Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2022. **16**(2): p. 163-172.

Included primary studies (PBED):.

- Bjornland, K., et al., *Partial Biliary Diversion May Promote Long-Term Relief of Pruritus and Native Liver Survival in Children with Cholestatic Liver Diseases.* Eur J Pediatr Surg, 2021. **31**(4): p. 341-346.
- Davit-Spraul, A., et al., *ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history.* Hepatology, 2010. **51**(5): p. 1645-55.
- Emerick, K.M., et al., *Bile composition in Alagille Syndrome and PFIC patients having Partial External Biliary Diversion.* BMC Gastroenterol, 2008. **8**(1471-230X (Linking)): p. 47.
- Jankowska, I., et al., *Influence of Partial External Biliary Diversion on the Lipid Profile in Children With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2016. **63**(6): p. 598-602.
- Lemoine, C., et al., *Outcomes following partial external biliary diversion in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis.* J Pediatr Surg, 2017. **52**(2): p. 268-272.

- Melter M, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients. Am J Gastroenterol 2000 Dec;95(12):3522-8.
- Ng, V.L., et al., *Long-term outcome after partial external biliary diversion for intractable pruritus in patients with intrahepatic cholestasis.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2000. **30**(2): p. 152-6.
- Schukfeh N, et al. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg . 2012 Mar;47(3):501-5.
- Wang, K.S., et al., *Analysis of surgical interruption of the enterohepatic circulation as a treatment for pediatric cholestasis.* Hepatology, 2017. **65**(5): p. 1645-1654.
- Wassman, S., et al., *Quality of Life in Patients With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis: No Difference Between Post-liver Transplantation and Post-partial External Biliary Diversion.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2018. **67**(5): p. 643-648.
- Yang H, et al. Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009 Aug;49(2):216-21.

Included primary studies (PBID):.

- Diao, M., et al., *Laparoscopic cholecystocolostomy: a novel surgical approach for the treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis.* Ann Surg, 2013. **258**(6): p. 1028-33.
- Ramachandran P, et al. Outcome of partial internal biliary diversion for intractable pruritus in children with cholestatic liver disease. Pediatr Surg Int 2014 Oct;30(10):1045-9.

Footnotes:

[#] Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] CI's not overlapping, point estimates vary widely, statistical heterogeneity present. Therefore, we downgraded the quality of evidence one level.

[2] None of the studies directly compared PEBD to PIBD as stated by the PICO, therefore we downgraded one level due to serious indirectness.

[3] – Few patients. Therefore, we downgraded one level due to serious imprecision.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

Table 4: Summary of Findings Table PICO 18 AG 5: Serum bile acids

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Nasr El-Din et al 2023	Serious[1]	5 PFIC patients, 2 AGS patients	Partial external biliary diversion (PEBD)	Pre-post comparison	Bile salt level	Serious[2]	Not serious	The bile salt level decreased significantly from 154 umol/dl (range: 29.5–216) to 80 umol/dl (range: 14–104) postoperatively (P = 0.013).
Pfister et al 2023	Serious[1]	18 PFIC 2 patients	Biliary diversion surgery (17 patients received PEBD)	Pre-post comparison	Serum bile acids	Serious[2]	Not serious	After PEBD, sBA decreased immediately postoperatively. In patients surviving long term with their native liver, sBA remained within the normal range. In 2 patients with stoma-associated complications, sBAs spiked to > 300 µmol/l in parallel with the recurrence of pruritus and returned to normal after surgical revision.
Sahloul et al 2023	Serious[1]	6 patients with PFIC 1, 7 patients with PFIC 2	Biliary diversion (PEBD)	Pre-post comparison	Serum bile acids	Serious[2]	Not serious	After biliary diversion, children with PFIC 1 experienced a dramatic decrease in bile acid levels from 173.4 ± 88.19 (range 59.6–261 µmol/L) preoperatively to 72.84 ± 71.66 (range 0.4–308.7 µmol/L) postoperatively, p = 0.0002 The bile acid values of the children with PFIC 2 remained without change after the biliary diversion. The bile acid values for PFIC 2 were 216.1 ± 95 (range 8.6–528.0 µmol/L) preoperatively and 223.7 ± 111.7 (range 2.1–596.4 µmol/L) postoperatively
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**

Serum bile acids	Not serious	Not serious	Serious [2]	Not serious	None
GRADE	⨁⊖⊖⊖	VERY LOW*			

References:

- Nasr El-Din, Hadeer Mohamed. Evaluation of Clinical Outcomes in Children with Intrahepatic Cholestasis Postpartial External Biliary Diversion: A Single-Center Experience. J Indian Assoc Pediatr Surg 2023;28(4):293-299.
- Pfister, Eva-Doreen. Native liver survival in bile salt export pump deficiency: results of a retrospective cohort study. Hepatology communications 2023;7:e0092.
- Sahloul, Abdulla. Progressive familial intrahepatic cholestasis-outcome and time to transplant after biliary diversion according to genetic subtypes. Front. Surg. 2023. 10:1074229.

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] High risk of bias identified using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies, due to 0 stars in comparability domain. In the overall assessment, no downgrade was performed since the meta-analysis only included studies with low risk of bias.

[2] None of the studies directly compared PEBD to PIBD as stated by the PICO, therefore we downgraded one level due to serious indirectness.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint "Need for liver transplantation"

- **Bolia et al. 2022** analyzed the data regarding need for liver transplantation in 24 studies (411 patients). The mean age at which BD was performed ranged from 1.5 ± 0.47 years to 12.7 ± 3.7 years, and the follow-up duration after BD ranged from 15 ± 4.6 months to 17.5 ± 4.9 years. Because all included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default **(see table 5).**
- **Partial external biliary diversion (PEBD)** was performed in 16 of these studies including 288 participants.
- The included studies were published between 1994 and 2021 and resulted in need for liver transplantation in:
    - **32.2% or 93 of 288 patients.**

During the 2025 literature update the retrospective cohort studies of Sahloul et al 2023 and Pfister et al 2023 were additionally included in this analysis **(see table 6).**

- Sahloul et al 2023 investigated the effect of biliary diversion on 13 patients with PFIC1 or PFIC2.
  Of the 10 children who had PFIC 1, 5 (50%) had liver transplantation. Six (60%) of these children had undergone biliary diversion, and 3 children in that group needed liver transplantation. Liver transplantation was needed in 50% of children with PFIC 1 who had not received biliary diversion.
  Of the 20 children who had PFIC 2, 13 (65%) had liver transplantation. Seven (35%) of these children had undergone biliary diversion, and liver transplantation was required in 4 (57%) of children with PFIC 2 after the biliary diversion. One patient died before the liver transplant. The period between biliary diversion and liver transplantation was significantly longer in children with PFIC 1 than in PFIC 2.
- Pfister et al. 2023 describes 18 patients with PFIC2 after biliary diversion surgery (17 of those patients received PEBD) in a Pre-Post comparison. 9 patients (50%) underwent liver transplantation after PEBD. Out of these, 5 patients were transplanted within the first 25 postoperative months with persistent uncontrolled pruritus, and elevated serum bile acid.

- The combined analysis showed some statistical heterogeneity (I^2= 55%).
- CI include positive and negative values as well and are not overlapping. Therefore, we downgraded due to serious inconsistency.
- None of the studies directly compared PEBD to PIBD as stated by the PICO, therefore we downgraded one level due to serious indirectness.
- The cohort studies of Nasr El-Din et al. 2023 and Pfister et al. 2023 showed a risk of bias regarding lack of adjustment of confounding factors. However, the authors of the meta-analysis reported no studies with poor quality; therefore, no downgrades were performed because of risk of bias.
- No downgrades were performed due to imprecision.

- **Partial internal biliary diversion (PIBD)** was analyzed in six studies published 2013 and 2020, investigating 93 children. The combined analysis resulted in need for liver transplantation in:
    - **10.7% or 10 of 93 patients.**

- Confidence intervals are wide; therefore, we downgrade one level due to serious imprecision.
- None of the studies directly compared PEBD to PIBD as stated by the PICO, therefore we downgraded one level due to serious indirectness.
- The authors of the meta-analysis reported no studies with poor quality; therefore, no downgrades were performed because of risk of bias.
- No downgrades were performed due to inconsistency.
- In summary, PBID resulted in lower rates of need for liver transplantation compared to need for liver transplantation rate after PEBD. However, as there are no studies directly comparing both methods a direct comparison is not meaningful. The children in both groups are not matched or adjusted to confounding factors, therefore the differences in need for liver transplantation can also result from differences in cohort composition.

Consequently, we rated the quality for the outcome 'Need for liver transplantation' in the meta-analysis of Bolia et al. 2022 as well as the individual studies as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 5: Summary of Findings Table PICO 18 AG 5: Need for liver transplantation

Quality assessment							Effect				
No. of studies (patients)	**Study design[#]**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Events intervention**	**Events comparison**	**Proportion (before/after treatment)**	**Quality**	**Importance**
Post-PEBD											
16 studies (288 participants)	Observational	Not serious	Serious[1]	Serious[2]	Not serious	None	93/288	-	32.2%	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).	CRITICAL
Post-PIBD											
6 studies (93 participants)	Observational	Not serious	Not serious	Serious[2]	Serious[3]	None	10/93	-	10.7%	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).	CRITICAL

Meta-analysis: Bolia, R., et al., *Biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review and meta-analysis.* Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2022. **16**(2): p. 163-172.

Included primary studies (PBED):.

- Bull, L.N., et al., *Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies.* Hepatol Commun, 2018. **2**(5): p. 515-528.
- Bjornland, K., et al., *Partial Biliary Diversion May Promote Long-Term Relief of Pruritus and Native Liver Survival in Children with Cholestatic Liver Diseases.* Eur J Pediatr Surg, 2021. **31**(4): p. 341-346.
- Davit-Spraul, A., et al., *ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history.* Hepatology, 2010. **51**(5): p. 1645-55.
- Emerick, K.M., et al., *Bile composition in Alagille Syndrome and PFIC patients having Partial External Biliary Diversion.* BMC Gastroenterol, 2008. **8**(1471-230X (Linking)): p. 47.
- Emond, J.C. and P.F. Whitington, *Selective surgical management of progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler's disease).* J Pediatr Surg, 1995. **30**(12): p. 1635-41.

- Englert, C., et al., *Liver transplantation in children with progressive familial intrahepatic cholestasis.* Transplantation, 2007. **84**(10): p. 1361-3.
- Halaweish I, et al. Long-term outcome after partial external biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2010 May;45(5):934-7.
- Jankowska, I., et al., *Influence of Partial External Biliary Diversion on the Lipid Profile in Children With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2016. **63**(6): p. 598-602.
- Lemoine, C., et al., *Outcomes following partial external biliary diversion in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis.* J Pediatr Surg, 2017. **52**(2): p. 268-272.
- Melter M, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients. Am J Gastroenterol 2000 Dec;95(12):3522-8.
- Ng, V.L., et al., *Long-term outcome after partial external biliary diversion for intractable pruritus in patients with intrahepatic cholestasis.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2000. **30**(2): p. 152-6.
- Schukfeh N, et al. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg . 2012 Mar;47(3):501-5.
- Wang, K.S., et al., *Analysis of surgical interruption of the enterohepatic circulation as a treatment for pediatric cholestasis.* Hepatology, 2017. **65**(5): p. 1645-1654.
- Wassman, S., et al., *Quality of Life in Patients With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis: No Difference Between Post-liver Transplantation and Post-partial External Biliary Diversion.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2018. **67**(5): p. 643-648.
- Whitington, P.F., et al., *Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1994. **18**(2): p. 134-41.
- Yang H, et al. Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009 Aug;49(2):216-21.

Included primary studies (PBID):

- Diao, M., et al., *Laparoscopic cholecystocolostomy: a novel surgical approach for the treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis.* Ann Surg, 2013. **258**(6): p. 1028-33.
- Erginel B, et al. Long-term outcomes of six patients after partial internal biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2018 Mar;53(3):468-471.
- Foroutan HR, et al. Effects of partial internal biliary diversion on long-term outcomes in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: experience in 44 patients. Pediatr Surg Int . 2020 May;36(5):603-610.
- Gunaydin, M., et al., *Different techniques for biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis.* J Pediatr Surg, 2016. **51**(3): p. 386-9.
- Ramachandran P, et al. Outcome of partial internal biliary diversion for intractable pruritus in children with cholestatic liver disease. Pediatr Surg Int 2014 Oct;30(10):1045-9.
- Wang, K.S., et al., *Analysis of surgical interruption of the enterohepatic circulation as a treatment for pediatric cholestasis.* Hepatology, 2017. **65**(5): p. 1645-1654.

Footnotes:

[#] Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] CI's not overlapping, including positive and negative values. Therefore, we downgraded the quality of evidence one level.

[2] None of the studies directly compared PEBD to PIBD as stated by the PICO, therefore we downgraded one level due to serious indirectness.

[3] – CI are wide. Therefore, we downgraded one level due to serious imprecision.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

Table 6: Summary of Findings Table PICO 18 AG 5: Need for liver transplantation

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Sahloul et al 2023	Serious[1]	6 patients with PFIC 1, 7 patients with PFIC 2	Biliary diversion (PEBD)	Pre-post comparison	Liver transplantation	Serious[2]	Not serious	Of the 10 children who had PFIC 1, 5 (50%) had liver transplantation. Six (60%) of these children had undergone biliary diversion, and 3 children in that group needed liver transplantation.. Liver transplantation was needed in 50% of children with PFIC 1 who had not received biliary diversion. Of the 20 children who had PFIC 2, 13 (65%) had liver transplantation. Seven (35%) of these children had undergone biliary diversion, and liver transplantation was required in 4 (57%) of children with PFIC 2 after the biliary diversion. One patient died before the liver transplant. Overall, liver transplantation was performed in 5 children with PFIC 1 (average time: 6.6 years) and 13 children with PFIC 2 (average time: 4.62 years). The period between BD and LTx was significantly longer in children with PFIC 1 than in PFIC 2.
Pfister et al 2023	Serious[1]	18 PFIC 2 patients	Biliary diversion surgery (17 patients received PEBD)	Pre-post comparison	Liver transplantation	Serious[2]	Not serious	9 patients (50%) underwent LTx after PEBD. Out of these, 5 patients were transplanted within the first 25 postoperative months with persistent uncontrolled pruritus, and elevated serum bile acid (sBAs).
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**

Native liver survival	Not serious	Not serious	Serious [2]	Not serious	None
GRADE	⨁⊖⊖⊖	VERY LOW*			

References:

- Pfister, Eva-Doreen. Native liver survival in bile salt export pump deficiency: results of a retrospective cohort study. Hepatology communications 2023;7:e0092.
- Sahloul, Abdulla. Progressive familial intrahepatic cholestasis-outcome and time to transplant after biliary diversion according to genetic subtypes. Front. Surg. 2023. 10:1074229.

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] High risk of bias identified using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies, due to 0 stars in comparability domain. In the overall assessment, no downgrade was performed since the meta-analysis only included studies with low risk of bias.

[2] None of the studies directly compared PEBD to PIBD as stated by the PICO, therefore we downgraded one level due to serious indirectness.

Endpoint "Complications"

- **Bolia et al. 2022** analyzed the data regarding "Complications" in 15 studies (250 patients). Because all included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default **(see table 7).**
- **A total of 79 (31.6%) children had at least one complication. Among children undergoing PEBD it was seen in 38% (57/150) cases and observed in 21.8% (19/87) cases with PIBD.**
- **Complications were significantly more frequent with PEBD than PIBD (38% vs 21.8%, p = 0.02).**
- In PBED complications included high stoma output (n=21), stoma prolapse/ leakage (n=9), intermittent blood discharge (n=7), infection around stoma site (n=6), need for stoma dilatation (n=3), cholangitis (n=3), adhesive intestinal obstruction (n=3), inefficient drainage requiring revision surgery (n=2), biliary stricture (n=1), hemoperitoneum (n=1), and persistent efferent loop stomal reflux (n=1).
- Diarrhea (n=9) was the most common complication in PIBD, followed by hematochezia (n=7), post-operative infection (n=2), adhesive intestinal obstruction (n=2), and stress ulcers (n=1). Two children undergoing PIBD had >1 complication. No procedure related deaths were reported.

During the 2025 literature update the prospective cohort study of Nasr El-Din et al 2023 was additionally included in this analysis (see **table 8**).

- Nasr El-Din et al 2023 analyzed the effect of PEBD in 7 patients with PFIC (n = 5) or Alagille Syndrome (AGS) (n = 2) and reported no intra- or postoperative complications. One patient developed stoma relapse, which was corrected surgically.

- The cohort study of Nasr El-Din et al. 2023 showed a risk of bias regarding lack of adjustment of confounding factors. However, the authors of the meta-analysis reported no studies with poor quality; therefore, no downgrades were performed because of risk of bias.
- No downgrades were performed due to inconsistency, imprecision, or indirectness.
- In summary, PBED resulted in significant more frequent complications compared to PIBD.

Consequently, we rated the quality for the outcome 'Complications' in the meta-analysis of Bolia et al. 2022 as well as the individual study as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 7: Summary of Findings Table PICO 18 AG 5: Complications

Quality assessment							Effect				
No. of studies (patients)	**Study design[#]**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Events intervention**	**Events comparison**		**Quality**	**Importance**
Post-PEBD vs. Post-PIBD											
15 studies (250 participants)	Observational	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	57/150 (38%)	19/87 (21.8%)	P =0.02	LOW (⊕⊕⊖⊖).	CRITICAL

Meta-analysis: Bolia, R., et al., *Biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review and meta-analysis.* Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2022. **16**(2): p. 163-172.

Footnotes:

[#] Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

Table 8: Summary of Findings Table PICO 18 AG 5: Complications

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Nasr El-Din et al 2023	Serious[1]	5 PFIC patients, 2 AGS patients	Partial external biliary diversion (PEBD)	Pre-post comparison	Adverse events	Not serious	Not serious	Intraoperative complications were not accounted for any of our patients. Considering the early postoperative complications, none of our patients experienced surgical site infection or anastomotic leak. Moreover, none of them experienced complications in the form of dehydration, cholangitis, adhesive intestinal obstruction, or skin macerations around the stoma. However, only one patient developed stoma prolapse and bleeding that was corrected surgically by stoma refashioning
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Not serious	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- Nasr El-Din, Hadeer Mohamed. Evaluation of Clinical Outcomes in Children with Intrahepatic Cholestasis Postpartial External Biliary Diversion: A Single-Center Experience. J Indian Assoc Pediatr Surg 2023;28(4):293-299.

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] High risk of bias identified using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies, due to 0 stars in comparability domain. In the overall assessment, no downgrade was performed since the meta-analysis only included studies with low risk of bias.

Endpoint "Relief of pruritus/itching"

- Van der Woerd et al. 2015 analyzed five patients. Four were diagnosed with 'Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1' (PFIC1) (age: 2, 10, 18 & 14 years), one with Alagille Syndrome (age: 1 year). The follow-up range was 5-15 years.
- Total biliary diversion (TBD) was performed in these patients. Four of them had an 'partial external biliary diversion' (PEBD) before, without improvement of symptoms.
- In all patient's adequate bile drainage was achieved after TBD varying from 100 to 2000 ml per day. Patient nos. 1–4 (PFIC1) showed marked improvement of biochemical parameters and relief of their pruritus. Patient no 5 – Alagille Syndrome - reported improvement of clinical symptoms although moderate pruritus persisted.
- Re-operation was necessary in two patients during the immediate post-operative period. No serious surgical complications were encountered during follow-up.
- Because the included studies were observational – case reports, the certainty of evidence was graded as LOW by default **(see table 5).** Since all included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case reports, case series), we downgraded one level due to serious risk of bias**.**
- None of the studies directly compared PEBD to PIBD as stated by the PICO, therefore we downgraded one level due to serious indirectness.
- Only five patients could be analyzed for this outcome. Therefore, we downgraded one level due to serious imprecision.
- No downgrades were performed due to inconsistency.

Consequently, we rated the quality for the outcome 'Relief of pruritus' after total biliary diversion as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 9: Summary of Findings Table PICO 18 AG 5: Relief of pruritus after TBD

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**	
Van der Woerd et al., 2015	Case report – five cases	Serious	Four with Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) 1 (age: 2, 10, 14 & 18 years), one with Alagille Syndrome (1 year) 1999-2010 Follow-up: 5-15 years.	Total biliary diversion (TBD) Four patients had PEBD beforehand (2x cholecsytoappendicostomy, 2x cholecystojejunostomy), but unsuccessful.	Pre-Post-comparison	Relief of puritus	Patient nos. 1–4 showed marked improvement of biochemical parameters and relief of their pruritus. Patient no. 5 (Alagille) also reported improvement of clinical symptoms although moderate pruritus persisted.
Van der Woerd et al., 2015	Case report – five cases	Serious	Four with Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) 1 (age: 2, 10, 14 & 18 years), one with Alagille Syndrome (1 year) 1999-2010 Follow-up: 5-15 years.	Total biliary diversion (TBD) Four patients had PEBD beforehand (2x cholecsytoappendicostomy, 2x cholecystojejunostomy), but unsuccessful.	Pre-Post-comparison	Complications	Postoperative period: re-operation was necessary in two patients. Patient no. 2 suffered from intra-abdominal bleeding four days postoperatively. In patient no. 3, biliary leakage at the biliodigestive anastomosis necessitated multiple revisions. During follow-up no serious surgical complications were encountered, although prolapse and stenosis of the stoma necessitated re-operation in patient nos. 2 and 4 respectively.
Overall GRADE appraisal							
Outcome	**Overall risk of bias**	**Inconsistency**		**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	
Pruritus	Serious[1]	Not serious		Serious [2]	Serious[3]	None	
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)							

References:

- van der Woerd, Wendy L. Total biliary diversion as a treatment option for patients with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille syndrome. Journal of pediatric surgery. 50. 2015

*** Since the included studies are observation studies, the certainty of evidence was grades as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

Foot notes:

[1] Since all included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case reports, case series) or studies without acknowledgment of confounding factors, we downgraded one level due to serious risk of bias**.**

[2] Not direct comparisons for the intervention of interest available – therefore, we downgraded one level**.**

[3] Only five Case series included. Therefore, we downgraded one level.

Endpoint "Serum bile acids"

- Van der Woerd et al. 2015 analyzed five patients. Four were diagnosed with 'Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1' (PFIC1) (age: 2, 10, 14 & 18 years), one with Alagille Syndrome (age: 1 year). The follow-up range was 5-15 years.
- Total biliary diversion (TBD) was performed in these patients. Four of them had an 'partial external biliary diversion' (PEBD) before, without improvement of symptoms.
- In all patient's adequate bile drainage was achieved after TBD varying from 100 to 2000 ml per day. For patient nos. 1–4 (PFIC1) serum levels of bile acids decreased to normal values within three months after TBD. In patient no 5 – Alagille Syndrome – hepatic function and serum levels of bile acids did not improve but remained stable over time.
- Re-operation was necessary in two patients during the immediate post-operative period. No serious surgical complications were encountered during follow-up.
- Because the included studies were observational – case reports, the certainty of evidence was graded as LOW by default **(see table 6).**
- Since all included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case reports, case series), we downgraded one level due to serious risk of bias**.**
- None of the studies directly compared PEBD to PIBD as stated by the PICO, therefore we downgraded one level due to serious indirectness.
- Only five patients could be analyzed for this outcome. Therefore, we downgraded one level due to serious imprecision.
- No downgrades were performed due to inconsistency.

Consequently, we rated the quality for the outcome 'Serum bile acids' after total biliary diversion as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 10: Summary of Findings Table PICO 18 AG 5: Serum bile acids after TBD

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**	
Van der Woerd et al., 2015	Case report – five cases	Serious	Four with Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) 1 (age: 2, 10, 14 & 18 years), one with Alagille Syndrome (1 year) 1999-2010 Follow-up: 5-15 years.	Total biliary diversion (TBD) Four patients had PEBD beforehand (2x cholecsytoappendicostomy, 2x cholecystojejunostomy), but unsuccessful.	Pre-Post-comparison	Relief of puritus	Patient nos. 1–4 showed marked improvement of biochemical parameters and relief of their pruritus. Patient no. 5 (Alagille) also reported improvement of clinical symptoms although moderate pruritus persisted.
Van der Woerd et al., 2015	Case report – five cases	Serious	Four with Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) 1 (age: 2, 10, 14 & 18 years), one with Alagille Syndrome (1 year) 1999-2010 Follow-up: 5-15 years.	Total biliary diversion (TBD) Four patients had PEBD beforehand (2x cholecsytoappendicostomy, 2x cholecystojejunostomy), but unsuccessful.	Pre-Post-comparison	Serum bile acids	Serum levels of bile acids, which were far above normal limits pre-operatively (PFIC: 260-370 µmol/l), decreased rapidly to normal values within three months (app. 4-12 µmol/l). Hepatic function and serum levels of bile acids of patient no 5 (Alagille) did not improve but remained stable over time.
Van der Woerd et al., 2015	Case report – five cases	Serious	Four with Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) 1 (age: 2, 10, 14 & 18 years), one with Alagille Syndrome (1 year) 1999-2010 Follow-up: 5-15 years.	Total biliary diversion (TBD) Four patients had PEBD beforehand (2x cholecsytoappendicostomy, 2x cholecystojejunostomy), but unsuccessful.	Pre-Post-comparison	Complications	Postoperative period: re-operation was necessary in two patients. Patient no. 2 suffered from intra-abdominal bleeding four days postoperatively. In patient no. 3, biliary leakage at the biliodigestive anastomosis necessitated multiple revisions. During follow-up no serious surgical complications were encountered, although prolapse and stenosis of the stoma necessitated re-operation in patient nos. 2 and 4 respectively.

Overall GRADE appraisal					
Outcome	**Overall risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**
Serum bile acids	Serious[1]	Not serious	Serious [2]	Serious [3]	None
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)					

References:

- van der Woerd, Wendy L. Total biliary diversion as a treatment option for patients with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille syndrome. Journal of pediatric surgery. 50. 2015

*** Since the included studies are observation studies, the certainty of evidence was grades as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

Foot notes:

[1] Since all included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case reports, case series) or studies without acknowledgment of confounding factors, we downgraded one level due to serious risk of bias.

[2] Not direct comparisons for the intervention of interest available – therefore, we downgraded one level.

[3] Only five Case series included. Therefore, we downgraded one level.

Literature included in Meta-analysis

Arnell, H., S. Bergdahl, N. Papadogiannakis, A. Nemeth, and B. Fischler. 2008. 'Preoperative observations and short-term outcome after partial external biliary diversion in 13 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis', *J Pediatr Surg*, 43: 1312-20.

Bjornland, K., M. Hukkinen, V. Gatzinsky, H. Arnell, M. P. Pakarinen, R. Almaas, and J. F. Svensson. 2021. 'Partial Biliary Diversion May Promote Long-Term Relief of Pruritus and Native Liver Survival in Children with Cholestatic Liver Diseases', *Eur J Pediatr Surg*, 31: 341-46.

Bull, L. N., L. Pawlikowska, S. Strautnieks, I. Jankowska, P. Czubkowski, J. L. Dodge, K. Emerick, C. Wanty, S. Wali, S. Blanchard, F. Lacaille, J. A. Byrne, A. M. van Eerde, K. L. Kolho, R. Houwen, S. Lobritto, V. Hupertz, P. McClean, G. Mieli-Vergani, E. Sokal, P. Rosenthal, P. F. Whitington, J. Pawlowska, and R. J. Thompson. 2018. 'Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies', *Hepatol Commun*, 2: 515-28.

Davit-Spraul, A., M. Fabre, S. Branchereau, C. Baussan, E. Gonzales, B. Stieger, O. Bernard, and E. Jacquemin. 2010. 'ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history', *Hepatology*, 51: 1645-55.

Diao, M., L. Li, J. S. Zhang, M. Ye, and W. Cheng. 2013. 'Laparoscopic cholecystocolostomy: a novel surgical approach for the treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis', *Ann Surg*, 258: 1028-33.

Emerick, K. M., M. S. Elias, H. Melin-Aldana, S. Strautnieks, R. J. Thompson, L. N. Bull, As Knisely, P. F. Whitington, and R. M. Green. 2008. 'Bile composition in Alagille Syndrome and PFIC patients having Partial External Biliary Diversion', *BMC Gastroenterol*, 8: 47.

Emond, J. C., and P. F. Whitington. 1995. 'Selective surgical management of progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler's disease)', *J Pediatr Surg*, 30: 1635-41.

Englert, C., E. Grabhorn, A. Richter, X. Rogiers, M. Burdelski, and R. Ganschow. 2007. 'Liver transplantation in children with progressive familial intrahepatic cholestasis', *Transplantation*, 84: 1361-3.

Erginel, B., F. G. Soysal, O. Durmaz, A. Celik, and T. Salman. 2018. 'Long-term outcomes of six patients after partial internal biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis', *J Pediatr Surg*, 53: 468-71.

Foroutan, H. R., A. Bahador, S. M. Ghanim, S. M. Dehghani, M. H. Anbardar, M. R. Fattahi, M. Forooghi, O. Azh, A. Tadayon, A. Sherafat, A. A. Yaghoobi, and M. A. Ashraf. 2020. 'Effects of partial internal biliary diversion on long-term outcomes in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: experience in 44 patients', *Pediatr Surg Int*, 36: 603-10.

Gunaydin, M., B. Tander, D. Demirel, G. Caltepe, A. G. Kalayci, E. Eren, U. Bicakci, R. Rizalar, E. Ariturk, and F. Bernay. 2016. 'Different techniques for biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis', *J Pediatr Surg*, 51: 386-9.

Halaweish, I., and W. J. Chwals. 2010. 'Long-term outcome after partial external biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis', *J Pediatr Surg*, 45: 934-7.

Jankowska, I., P. Czubkowski, A. Wierzbicka, J. Pawlowska, P. Kalicinski, and P. Socha. 2016. 'Influence of Partial External Biliary Diversion on the Lipid Profile in Children With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis', *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 63: 598-602.

Lemoine, C., T. Bhardwaj, L. M. Bass, and R. A. Superina. 2017. 'Outcomes following partial external biliary diversion in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis', *J Pediatr Surg*, 52: 268-72.

Melter, M., B. Rodeck, R. Kardorff, P. F. Hoyer, C. Petersen, A. Ballauff, and J. Brodehl. 2000. 'Progressive familial intrahepatic cholestasis: partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients', *Am J Gastroenterol*, 95: 3522-8.

Ng, V. L., F. C. Ryckman, G. Porta, I. K. Miura, E. de Carvalho, M. F. Servidoni, J. A. Bezerra, and W. F. Balistreri. 2000. 'Long-term outcome after partial external biliary diversion for intractable pruritus in patients with intrahepatic cholestasis', *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 30: 152-6.

Ramachandran, P., N. P. Shanmugam, S. A. Sinani, V. Shanmugam, S. Srinivas, M. Sathiyasekaran, V. Tamilvanan, and M. Rela. 2014. 'Outcome of partial internal biliary diversion for intractable pruritus in children with cholestatic liver disease', *Pediatr Surg Int*, 30: 1045-9.

Schukfeh, N., M. L. Metzelder, C. Petersen, M. Reismann, E. D. Pfister, B. M. Ure, and J. F. Kuebler. 2012. 'Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis', *J Pediatr Surg*, 47: 501-5.

Wang, K. S., G. Tiao, L. M. Bass, P. M. Hertel, D. Mogul, N. Kerkar, M. Clifton, C. Azen, L. Bull, P. Rosenthal, D. Stewart, R. Superina, R. Arnon, M. Bozic, M. L. Brandt, P. A. Dillon, A. Fecteau, K. Iyer, B. Kamath, S. Karpen, F. Karrer, K. M. Loomes, C. Mack, P. Mattei, A. Miethke, K. Soltys, Y. P. Turmelle, K. West, J. Zagory, C. Goodhue, B. L. Shneider, and Network Childhood Liver Disease Research. 2017. 'Analysis of surgical interruption of the enterohepatic circulation as a treatment for pediatric cholestasis', *Hepatology*, 65: 1645-54.

Wassman, S., E. D. Pfister, J. F. Kuebler, B. M. Ure, I. Goldschmidt, J. Dingemann, U. Baumann, and N. Schukfeh. 2018. 'Quality of Life in Patients With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis: No Difference Between Post-liver Transplantation and Post-partial External Biliary Diversion', *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 67: 643-48.

Whitington, P. F., D. K. Freese, E. M. Alonso, S. J. Schwarzenberg, and H. L. Sharp. 1994. 'Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis', *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 18: 134-41.

Yang, H., R. J. Porte, H. J. Verkade, Z. J. De Langen, and J. B. Hulscher. 2009. 'Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease', *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 49: 216-21.

U2025 PICO 19 (Keine neue Evidenz)

Population: Patient with GCS and biliary diversion or biliary drainage (stoma) surgery
Intervention: Stoma removal & IBAT Therapy
Comparison: No stoma removal
Outcome: Itch, Serum bile acids, survival with native liver

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed one case report by **Slavetinsky et al 2020**.

The following studies in narrative GRADE assessment:

Slavetinksy et al 2020 compared the effect of **Odevixibat** versus **partial external biliary diversion (PEBD)** in a single case of PFIC2, which represents indirect evidence in regards to the PICO questions, since stoma removal is not investigated.

Since none of the included studies directly investigate stoma removal with or without IBAT inhibitor therapy we consider the available literature as indirect to the PICO question.
An update of the systematic literature search was carried out in January 2025. Thereby no new studies were identified for this PICO question.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Itch / Pruritus

- **Slavetinksy et al 2020** compared the effect of **Odevixibat** (along with concurrent rifampicin, ursodeoxycholic and naltrexone) versus **partial external biliary diversion (PEBD)** in a single case of PFIC2 regarding pruritus with the VAS-Itch scale (0-10 itch).
- Because the included study is an observational study, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 1**).
- As specified in the SoF **table 1** the case series by **Slavetinksy et al 2020** observed itch reductions for Odevixibat (-5 points from 8 to 3) and partial external biliary diversion (PEBD) (-6 points, from 8 to 2) on the VAS-Itch scale.
- In conclusion, the included study reports favorable effects of both IBAT inhibitors and PEBD in a PFIC2 patient regarding pruritus, however the overall number of cases is very low and stoma removal is not investigated so caution is advised in the interpretation of the results.
- We downgraded once due to serious indirectness since the included study does not investigate stoma removal.
- We downgraded once due to serious risk of bias in the included study.
- No downgrades were performed due to inconsistency or imprecision.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Itch / Pruritus" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 19: Stoma removal & IBAT Therapy vs. No stoma removal: Itch / Pruritus

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Slavetinsky et al 2020	Serious[1]	1 PFIC2 patient	**Odevixibat**	Partial external biliary diversion	Itch VAS-itch	Serious[2]	Not serious	**Odevixibat:** (along with concurrent rifampicin, ursodeoxycholic and naltrexone) -5 points (from 8 to 3) **PEBD** -6 points (from 8 to 2)
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Itch Pruritus	Serious[3]	Not serious				Serious[4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Slavetinsky C, et al. Odevixibat and partial external biliary diversion showed equal improvement of cholestasis in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis. BMJ Case Rep 2020 Jun 29;13(6):e234185.**

Footnotes:

***Since the included study was observational, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 We considered the included study to be of high risk of bias.

2 The included study represents indirect evidence in respect to the PICO question due to lacking or wrong comparison regarding stoma.

3 We downgraded once due to serious risk of bias in the included study.

4 We downgraded once due to serious indirectness since the included study do not investigate stoma removal.

Endpoint: Serum bile acids

- **Slavetinksy et al 2020** compared the effect of **odevixibat** versus **partial external biliary diversion** in a single case of PFIC2 regarding serum bile levels and reported measurements before and after each of the treatments.
- Because the included study is an observational study, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 2**).
- As specified in the SoF **table 2**, The case report by **Slavetinksy et al 2020** reported reductions in serum bile acids for both treatments: odevixibat (124.3 µmol/mL to 6.5 µmol/mL) vs partial external biliary diversion (PEBD) (276 µmol/mL to <1 µmol/mL).
- In conclusion, the included study reports favorable effects of both IBAT inhibitors and PEBD in a PFIC2 patient regarding serum bile acids, however the overall number of cases is very low and stoma removal is not investigated so caution is advised in the interpretation of the results.
- We downgraded once due to serious indirectness since the included study does not investigate stoma removal.
- We downgraded once due to serious risk of bias in the included study.
- No downgrades were performed due to inconsistency or imprecision.

Following the approach of the GRADE Working Group, the quality of evidence for the endpoint "Serum bile acids" was rated as VERY LOW (⨁⊖⊖⊖).

Table 2: PICO 19: Stoma removal & IBAT Therapy vs. No stoma removal: Serum bile acids.

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Slavetinsky et al 2020	Serious[1]	1 PFIC2 patient	**Odevixibat**	Partial external biliary diversion	Serum bile acids (µmol/mL)	Serious [2]	Not serious	**Odevixibat:** (124.3 µmol/mL to 6.5 µmol/mL) **PEBD** (276 µmol/mL to <1 µmol/mL)
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Serum bile acids	Serious[3]	Not serious				Serious [4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Slavetinsky C, et al. Odevixibat and partial external biliary diversion showed equal improvement of cholestasis in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis. BMJ Case Rep 2020 Jun 29;13(6):e234185.**

Footnotes:

***Since the included study was observational, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 We considered the included study to be of high risk of bias.

2 The included study represents indirect evidence in respect to the PICO question due to lacking or wrong comparison regarding stoma.

3 We downgraded once due to serious risk of bias in the included study.

4 We downgraded once due to serious indirectness since the included study do not investigate stoma removal.

Endpoint: Adverse events

- **Slavetinksy et al 2020** compared the effect of **odevixibat** versus **partial external biliary diversion** in a single case of PFIC2 regarding adverse events for both the treatment and the comparison.
- Because the included study is an observational study, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 3**).
- As specified in the SoF **table 3** in a narrative manner, the case report by **Slavetinksy et al 2020** reported two adverse events in the patient (nasopharyngitis and vomiting) neither was considered to be related to odevixibat.
- In conclusion the included study report two adverse events after treatment with IBAT Odevixibat, which were not considered to be related to the treatment. None were reported for PEBD.
  The overall number of cases is very low and stoma removal is not investigated so caution is advised in the interpretation of the results.
- We downgraded once due to serious indirectness since the included study does not investigate stoma removal.
- We downgraded once due to serious risk of bias in the included study.
- No downgrades were performed due to inconsistency or imprecision.

Following the approach of the GRADE Working Group, the quality of evidence for the endpoint "Adverse events" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 3: PICO 19: Stoma removal & IBAT Therapy vs. No stoma removal: Adverse events

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Slavetinsky et al 2020	Serious [1]	1 PFIC2 patient	**Odevixibat**	Partial external biliary diversion	Adverse events	Serious [2]	Not serious	Throughout the odevixibat clinical study, the patient demonstrated elevations in eosinophils and neutrophils; however, only the values at screening (8.9% and 12.1%, respectively) were considered clinically significant by study investigators. The patient experienced two adverse events of mild intensity (nasopharyngitis and vomiting); neither was considered related to odevixibat or to laboratory abnormalities. Stool consistency and frequency did not change from baseline during treatment with odevixibat or following PEBD. Liver function tests other than serum bile acids were normal before and after both odevixibat treatment and PEBD except for mild and transient elevations during the post-operative phase and during viral upper airway infections.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Serious [3]	Not serious				Serious [4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Slavetinsky C, et al. Odevixibat and partial external biliary diversion showed equal improvement of cholestasis in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis. BMJ Case Rep 2020 Jun 29;13(6):e234185.**

Footnotes:

***Since the included study was observational, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 We considered the included study to be of high risk of bias.

2 The included study represents indirect evidence in respect to the PICO question due to lacking or wrong comparison regarding stoma.

3 We downgraded once due to serious risk of bias in the included study.

4 We downgraded once due to serious indirectness since the included study do not investigate stoma removal.

4. Evidenztabellen

Schlüsselfrage: PICO 01

P: Alagille syndrome
I: BAT inhibitor
(incl. Comparison of Different dosing strategies)
#IBAT, maralixibat, odevixibat
C: Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine
OR PLACEBO
O: Itch, Serum bile acids

Inhalt: *2 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Bufler, Philip 2025	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: 1 critical flaw (item 13), 4 non-critical flaws (items 6, 7, 10, 14) Overall quality of evidence: LOW	systematic review of 119 studies (RCTs. non RCTs, HRQoL studies, other)
Ovchinsky, Nadia 2024		phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial

AMSTAR 2: Systematic Reviews: *1 Bewertung(en)*

Bufler, Philip. The burden of Alagille syndrome: uncovering the potential of emerging therapeutics - a comprehensive systematic literature review. Journal of comparative effectiveness research. . . 2025			
Overall confidence/Study Types	**P - I - C**	**Outcomes/Results**	**Literature References**
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: 1 critical flaw (item 13), 4 non-critical flaws (items 6, 7, 10, 14) Overall quality of evidence: LOW **Study type:** systematic review of 119 studies (RCTs. non RCTs, HRQoL studies, other) **Databases:** Embase, MEDLINE, Embase Classic, Cochrane, CRD HTA, CRD NHS EED, ScHARRHUD, EuroQol, "grey" literature search in other databases (see publication appendix) **Search period:** up to 16th May 2023 (update on 31st July 2024) **Inclusion Criteria:**	**Population:** patients with ALGS **Intervention:** Maralixibat/ Odevixibat **Comparison:** - Rifampicin - Antihistamines - Bile salt binding agents - Ursodeoxycholic acid - Cholestyramine - Naltrexone - Sertraline	**Primary:** liver-related outcomes (e.g., change in pruritus, sBA, liver transplantation) Mortality adverse events cost-effectiveness Quality of Life etc. (for full list see publication appendix) **Secondary:** **Results:** **Maralixibat** *ICONIC trial* Gonzales 2019a - mean change from baseline to week 48 (MRX population) - sBA: -158.5 µmol/l (95% CI:-260.1 to -56.9) p = 0.0048 - ItchRO: -2.3 (-2.8,-1.8)p < 0.0001 - CSS: -2.2 (-2.9,-1.5)p < 0.0001 Gonzales 2019b - mean change from baseline to week 48 (overall population)	see publication

(for complete list see publication appendix) - patients with ALGS - maralixibat vs. other comparators or combinations (Odevixibat, Rifampicin, Antihistamines, etc.) **Exclusion Criteria:** studies that do not include points of interest; see list in publication appendix		- sBA: -101 µmol/l (36% reduction) p = 0.003 - ItchRO: -1.6 (72% experienced reduction from baseline of ≥ 1 pts) - Adverse events: diarrhea, abdominal pain, vomiting and upper respiratory tract infections Gonzales 2020 - end point (overall population) - sBA: Reduction in sBA correlated with reduction in ItchRO score (p = 0.0123) at Week 48 - ItchRO: -1.6 reduction at Week 48 - CSS: Reduction in CSS correlated with reduction in ItchRO score (p = 0.0002) at Week 48 Gonzales 2021a - mean change from baseline to week 48 (overall population) - sBA: -96 µmol/l (95% CI: -162 to -31) - ItchRO: -1.6pts (2.1 to -1.1) - CSS: -1.8 (-2.3 to -1.3) - Adverse events: 86% had one or more treatment-emergent AEs (TEAE), 17% had serious AEs (SAE) Gonzales 2021b - mean change from baseline to week 48 (overall population) - same as Gonzales 2021a Kamath 2021 - ItchRO: At Week 48, 74% of patients had achieved ItchRO response (≥1 point reduction) <u>*RISE trial*</u> Rosenthal 2023 - sBA: -89 µmol/l - Adverse events: 90% of patients had ≥1 TEAEs, 50% had a Grade ≥3 TEAEs	

		Gonzales 2023 - sBA: -89 µmol/l - Adverse events: 87.5% of patients had ≥1 TEAEs, 50% had a Grade ≥3 TEAEs **Odevixibat** *ASSERT trial* Ovchinsky 2022 - sBA: -90 µmol/l vs placebo: 22 µmol/l (p = 0.0012) - ItchRO (PRUCISION ObsRO): -1.7 vs. placebo -0.8 (p = 0.0024) - Adverse events: overall TEAEs similar across placebo and odevixibat treated; treatment-emergent diarhhea 29% with odevixibat and 6% with placebo Ovchinsky 2023a - same as Ovchinsky 2022 Ovchinsky 2023b - sBA: Odevixibat treated patients with pruritus response - mean (SE) at baseline: 243 (23) µmol/l; Change from baseline to the average of weeks 20 and 24: -107(23) µmol/l - ItchRO: Odevixibat treated patients with pruritus response - mean (SE) at baseline: 2.8 (0.1); change from baseline to weeks 21-24: -2.0 (0.1) - Adverse events: 75% of odevixibat-treated pruritus responders had at least 1 TEAE Ovchinsky 2024 - same as Ovchinsky 2022 *ASSERT-EXT trial* Ovchinsky 2023	

		- sBA: Odevixibat - odevixibat at Week 12: 122 (22),p < 0.01 vs ASSERT baseline; Placebo - odevixibat at Week 12: 76 (15), p < 0.05 vs ASSERT-EXT baseline - ItchRO: Odevixibat - odevixibat at Week 12: 0.7 (0.1),p < 0.001 vs ASSERT baseline; Placebo - odevixibat at Week 12: 0.9 (0.1), p < 0.001 vs ASSERT-EXT baseline - Adverse events: 59% of patients treated with odevixibat TEAEs at cut-off **Author's Conclusion:** The review confirms the substantial clinical, economic and HRQoL burden associated with ALGS and consolidates current treatment evidence. Data from recent trials in ALGS demonstrate the potential impact of IBAT inhibitors to transform lives by improving cholestatic pruritus symptoms, HRQoL and native liver survival.	
Methodical Notes			
Summary of Findings Result:			

Cochrane Risk of Bias Tool 1 (RCT): *1 Bewertung(en)*

Ovchinsky, Nadia. Efficacy and safety of odevixibat in patients with Alagille syndrome (ASSERT): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. The lancet. Gastroenterology & hepatology. 9. . 2024			
Population	**Intervention / Comparison**	**Outcomes/Results**	**Methodical Notes**
Evidence level: **Study type:** phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial **Number of Patients:** 52 patients (odevixibat n = 35; placebo = 17) **Recruiting Phase:** 26th February 2021 to 9th September 2022 **Inclusion Criteria:** (for detailed criteria see study protocol) - patient with genetically confirmed Alagille syndrome (ALGS) - history of significant pruritus and itch in 14 days prior randomisation - elevated baseline serum bile acid level	**Intervention:** odevixibat 120 µg/kg **Comparison:** placebo	**Primary:** - baseline to month 6 (weeks 21-24) observer-reported outcome (ObsRO) scratching scores **Secondary:** - baseline to the average of weeks 20 and 24 in serum bile acid concentrations (sBA) - clinically meaningful decrease in ObsRO scratching scrore - baseline to weeks 21-24 patient-reported (PRO) itching score - baseline to weeks 21-24 in sleep parameters - baseline to weeks 4, 12, and 24 assessment of Global Impression of Systems (GIS) and Global Impression of Change (GIC) items - others (see publication) **Results:** **ObsRO** - baseline to weeks 21-24: least-squares (LS) mean change of –1.7 (95% CI –2.0 to –1.3) odevixibat vs. –0.8 (–1.3 to –	**Funding Sources:** Albireo Pharma, an Ipsen company **COI:** stated **Randomization:** patients assigned randomly 2:1 odevixibat or placebo using computer-generated codes **Blinding:** Patients, clinicians, and study staff, including those analysing the data, were masked to treatment allocation, and masking was maintained until all patients had completed the study. To ensure masking of treatment assignment, the study drug and placebo were identical in appearance and filling weight. **Dropout Rate/ITT-Analysis:** all patients were included in full analysis **Notes:** Cochrane risk of bias tool (Rob)-1: 0 questions(s) were considered to be

Exclusion Criteria: (for detailed criteria see study protocol/appendix) - past medical history or ongoing presence of other types of liver diseases (incl. biliary atresia and progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC)) - international normalised ratio (INR) higher than 1.4 at screening - serum alanine aminotransferase (ALT) > ten times the upper limit of normal (ULN) at screening - serum ALT greater than 15 times the ULN at any timepoint during the past 6 months - total bilirubin of more than 15 times the ULN at screening		0.3) placebo - difference in LS mean change odevixibat vs. placebo (–0.9 [95% CI –1.4 to –0.3]; p=0.0024) -> in favour of odevixibat **sBA** - baseline to the average of weeks 20 and 24: LS mean change –90 µmol/L (95% CI –133 to –48) odevixibat vs 22 µmol/L (–35 to 80) placebo - difference in LS mean change odevixibat vs placebo (–113 µmol/L [95% CI –179 to –47]; p=0·0012) -> in favour of odevixibat - correlation between ObsRO scratching scores (change from baseline to weeks 21−24) and sBA (change from baseline to the average of weeks 20 and 24) was low (Pearson correlation coefficient: odevixibat, r=0.18; placebo, r=0.11) **Adverse events** - 74% (26/35) odevixibat patients at least one treatment-emergent adverse event - 71% (12/17) placebo patients →diarrhoea: 29% (10/35) odevixibat vs. 6% (1/17) placebo →pyrexia: 23% (8/35) odevixibat vs.	unclear risk of bias; 0 question(s) were considered to be high risk of bias Overall risk of bias: Low

		24% (4/17) placebo →COVID-19: 14% (5/35) vs. 24% (4/17) →abdominal pain: 11% (4/35) vs. 6% (1/17) - 7 patients had serious adverse events (14% (5/35) odevixibat vs. 12% (2/17) placebo treatment →rhinovirus infection →pneumonia →tonsilitis →abdominal pain and constipation →haematemesis and increased INR placebo →pyrexia →subcutaneous abscess, cerumen impaction, chronic otitis media, and adenoidal hypertrophy There were no reported treatment-emergent adverse events leading to discontinuation, treatment-emergent adverse events of liver decompensation, or treatmentemergent adverse events leading to death. There were no deaths in the study. **Author's Conclusion:** Odevixibat could be an efficacious, non-surgical option to reduce the systemic accumulation of bile acids that results from cholestasis, lessen the severity of	

		pruritus, and ultimately improve the standard of care in patients with Alagille syndrome. Given the 24-week timeframe and the small sample size of the current study, additional studies are needed to investigate both the short-term and longer-term safety and efficacy of odevixibat and establish this drug as a potential firstline treatment in patients with Alagille syndrome. Longer-term data are being collected in the ongoing, open-label ASSERT-EXT study. Exploratory analyses of ASSERT-EXT data will evaluate the potential effect of odevixibat on the need for biliary diversion or liver transplantation.	

Schlüsselfrage: PICO 03

P: FIC1 deficiency / PFIC type 1 - all patients
I: IBAT inhibitor
(incl. Comparison of Different dosing strategies)
#IBAT, maralixibat, odevixibat
C: Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine
OR PLACEBO
O:Itch, Serum bile acids

Inhalt: *2 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Miethke, Alexander G 2024		Multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study (MARCH-PFIC)
Thompson, Richard J 2023	n/a	Open-label single-arm trial (data through 15 July 2020, interim analysis, extension study pf PEDIC 1)

Cochrane Risk of Bias Tool 1 (RCT): *1 Bewertung(en)*

Miethke, Alexander G. Maralixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis (MARCH-PFIC): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The lancet. Gastroenterology & hepatology. 9. . 2024			
Population	**Intervention / Comparison**	**Outcomes/Results**	**Methodical Notes**
Evidence level: **Study type:** Multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study (MARCH-PFIC) **Number of Patients:** 93 **Recruiting Phase:** Between July 9, 2019, and March 4, 2022 **Inclusion Criteria:** Participants aged 12 months or older and younger than 18 years with a clinical diagnosis of PFIC with persistent (>6 months) pruritus and biochemical abnormalities, pathological evidence of progressive liver disease, or both were included. **Exclusion Criteria:** History of other diseases associated with pruritus (added at the beginning of recruitment	**Intervention:** Oral maralixibat (starting dose 142.5 µg/kg, then escalated to 570 µg/kg) twice daily for 26 weeks (n = 47, 14 in the BSEP cohort and 33 in the all-PFIC cohort) **Comparison:** Placebo ((n=46; 17 in the BSEP cohort and 31 in the all-PFIC cohort)	**Primary:** mean change in average morning ItchRO(Obs) severity score between baseline and weeks 15–26 in the BSEP cohort (included only those with biallelic, non-truncated BSEP deficiency without low or fluctuating serum bile acids or previous biliary surgery) **Secondary:** mean change in total serum bile acids between baseline and the average of weeks 18, 22, and 26 in the BSEP cohort. **Results:** **BSEP-cohort** **Mean change from baseline in morning ItchRO(Obs)** In the BSEP cohort, least-squares mean change from baseline in morning ItchRO(Obs) was –1·7 (95% CI –2·3 to –1·2) with maralixibat versus –0·6 (–1·1 to –	**Funding Sources:** Mirum Pharmaceuticals. **COI:** Stated, see full text article **Randomization:** Randomisation was performed via a computer-generated list by use of a stratified block design with a block size of 4. The randomisation sequence was prepared by an unmasked statistician not associated with the conduct of the clinical trial. Participants were assigned to treatment groups by use of an interactive response technology system. **Blinding:** All participants, investigators, and study personnel involved in the conduct of the study, including data management, were masked to treatment assignment **Dropout Rate/ITT-Analysis:**

with a protocol amendment on Nov 22, 2019; no participants with a history of other diseases associated with pruritus were enrolled), decompensated cirrhosis, possible malignant liver mass on imaging, or an alanine aminotransferase (ALT) or total serum bilirubin greater than 15 times the upper limit of normal (ULN).		0·1) with placebo, with a significant between-group difference of –1·1 (95% CI –1·8 to –0·3; p=0·0063). **Mean change from baseline in total serum bile acids** Least-squares mean change from baseline in total serum bile acids was –176 µmol/L (95% CI –257 to –94) for maralixibat versus 11 µmol/L (–58 to 80) for placebo, also representing a significant difference of –187 µmol/L (95% CI –293 to –80; p=0·0013). **<u>All-PFIC cohort</u>** **Mean change from baseline in morning ItchRO(Obs)** The difference in least-squares mean change from baseline in morning ItchRO(Obs) score in the maralixibat versus placebo groups was –1·2 (95% CI –1·7 to –0·7; p<0·0001), with a least-squares mean reduction of –1·8 (95% CI –2·2 to –1·4; p<0·0001) in the maralixibat group versus –0·6 (–1·0 to –0·2; p=0·0026) with placebo	Efficacy analyses were done in the intention-to-treat population (all those randomly assigned) and safety analyses were done in all participants who received at least one dose of study drug **Notes:** 0 questions(s) were considered to be unclear risk of bias; X question(s) were considered to be high risk of bias Overall risk of bias: Low

		Mean change from baseline in total serum bile acids In the all-PFIC cohort, there was a significant difference in least-squares mean change from baseline in serum bile acid concentrations between groups (–160 µmol/L [–221 to –100]; p<0·0001; figure 2B), with a least-squares mean reduction of –157 µmol/L (–200 to –115; p<0·0001) for maralixibat versus an increase of 3 µmol/L (–42 to 48; p=0·90) for placebo. Similar reductions in serum bile acid concentrations and pruritus severity were observed in the subgroup composed of participants with FIC1, MDR3, TJP2, and MYO5B deficiencies. **Adverse events** **Full cohort** The most common adverse event was diarrhoea (27 [57%] of 47 patients on maralixibat vs nine	

		[20%] of 46 patients on placebo; all mild or moderate and mostly transient). The proportion of participants with severe treatmentemergent adverse events was similar between treatment groups (five (11%) participants with serious treatmentemergent adverse events in the maralixibat group (idiopathic pneumonia syndrome; blood bilirubin increased and cholelithiasis; pneumonia, urinary tract infection and constipation; cholestasis and cholangitis; and urinary tract infection) versus three (7%) (coagulopathy, vitamin K deficiency and seizure; accidental exposure to product; and viral gastroenteritis) in the placebo group). No treatment-related deaths occurred. **BSEP-cohort** Serious treatmentemergent adverse events: Maralixibat 3/21 (21%) vs. Placebo 1/17 (6%) **All-PFIC cohort**	

		Serious treatmentemergent adverse events: Maralixibat 3/33 (9%) vs. Placebo 3/31 (10%) **Author's Conclusion:** Maralixibat improved pruritus and predictors of native liver survival in PFIC (eg, serum bile acids). Maralixibat represents a non-surgical, pharmacological option to interrupt the enterohepatic circulation and improve the standard of care in patients with PFIC.	

NIH Quality Assessment Tool for Before-After (Pre-Post) Studies With No Control Group: *1 Bewertung(en)*

Thompson, Richard J. Interim results from an ongoing, open-label, single-arm trial of odevixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis. JHEP reports : innovation in hepatology. 5. . 2023			
Study type	**Study details/limitations**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a **Study type:** Open-label single-arm trial (data through 15 July 2020, interim analysis, extension study pf PEDIC 1)	**Countries:** USA, Australia, Belgium, Canada, France, Germany, Israel, Italy, Netherlands, Poland, Saudi-Arabia, Spain, Sweden, Turkey, UK **Centres:** / **Setting:** / **Funding sources:** This study was sponsored by Albireo Pharma, Inc. who had input into the study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication **Dropout rates:** 5 discontinuations (less than 10% drop-out rate) **Study limitations:** -openlabel study, with no comparator arm -some subgroups (e.g. those with PFIC3; patients in cohort 2 with available data at Week 24 of odevixibat treatment) were represented by small numbers of patients	**Total no. patients:** 69 **Patient characteristics:** Cohort 1: children from PEDFIC 1 (48 weeks of cumulative exposure) 1a: Odevixibat, 1b Placebo cohort 2 comprised new patients (any age) (24 weeks of treatment) **Inclusion criteria:** Eligible patients were enrolled into one of two cohorts. Cohort 1 comprised patients with PFIC1 or PFIC2 (aged 0.5–18 years) who completed the full 24-week treatment period in PEDFIC 1 or early rollovers. These patients had received either odevixibat (40 or 120 µg/kg per day) or placebo in PEDFIC1. Cohort 2 consisted of newly enrolled patients of any age with any PFIC type. One patient in cohort 2 had been previously treated with odevixibat in a phase II study approximately 3 years prior; all other patients in cohort 1B and cohort 2 were naive to odevixibat at the start of the study.	**Interventions:** Odevixibat 120 µg/kg per day

		Eligible patients were those with genetically confirmed PFIC, elevated serum bile acids (≥100 µmol/L), and significant pruritus (i.e. scratching or itching score ≥2 per caregiver/patient report [i.e. observer-reported outcome [ObsRO]/patient-reported outcome [PRO] based on PRUCISION scores; see Supplementary Materials & methods for details). **Exclusion criteria:** Those with known pathologic variations of the ABCB11 gene that resulted in complete absence of the BSEP protein were excluded.	
Notes:	National Institutes of Health (NIH) Quality Assessment Tool for before-after (pre-post) studies with no control group: 1 question were answered with 'no' and considered to be of high risk of bias (blinding) Overall risk of bias: Good **Author's conclusion:** The current study, called PEDFIC 2, suggested that odevixibat can improve the problematic signs and symptoms of progressive familial intrahepatic cholestasis and was generally safe for patients.		
Outcome Measures/results	**Outcome Measures** change from baseline to Weeks 22–24 in serum bile acids (sBAs), proportion of positive pruritus assessments (≥1-point drop from PEDFIC 2 baseline in pruritus on a 0–4 scale or score <−1) over the 24-week period. Safety monitoring included	**Results:** **Serum bile acids** For patients in cohort 1A, the mean (SE) change in serum bile acids from PEDFIC 1 baseline to Weeks 22–24 in PEDFIC 2 (n = 21) was -201 µmol/L (38 µmol/L), p <0.0001; 95% CI: -281 µmol/L, -121 µmol/L.	

	evaluating treatment-emergent adverse events (TEAEs)	For patients in cohort 1B and cohort 2 with available data at Weeks 22–24 (n = 11 and n = 5, respectively), mean (SE) changes from baseline in these patients were -144 µmol/L (49 µmol/L) and -104 µmol/L (39 µmol/L), respectively **Change in serum bile acids by PFIC type** **PFIC 1:** For patients in cohort 1A, the mean (SE) change in serum bile acids from PEDFIC 1 baseline to Weeks 22–24 in PEDFIC 2 (n = 5) was -27 µmol/L (14 µmol/L) For patients in cohort 1B with available data at Weeks 22–24 (n = 3) mean (SE) changes from baseline in these patients were -82 µmol/L (31 µmol/L). No data were available for cohort 2. **PFIC 2** For patients in cohort 1A, the mean (SE) change in serum bile acids from PEDFIC 1 baseline to Weeks 22–24 in PEDFIC 2 (n = 16) was - 15 µmol/L (15 µmol/L) For patients in cohort 1B and cohort 2 with available data at Weeks 22–24 (n = 8 and n = 4 respectively) mean (SE) changes from baseline in these patients were -167 µmol/ (65 µmol/) and -96 µmol/ (49 µmol/) respectively. **PFIC 3** For patients in cohort 2 with available data at Weeks 22–24 (n = 1) mean changes from baseline in these patients were -

		136 µmol/. No data were available for cohort 1a and 1b. **MYO5B deficiency** No data were available for Weeks 22–24. Change from baseline to week 12 was -45 µmol/ in cohort 2. No data were available für cohort 1a und 1b. **Pruritus** The mean (SE) proportion of positive (i.e. improved) pruritus assessments at the patient level during 24 weeks of treatment in PEDFIC 2 was 33% (7%) in cohort 1A (n = 26), 56% (11%) in cohort 1B (n = 11), and 62% (20%) in cohort 2 (n = 5). Additionally, mean (SE) change in monthly pruritus score (based on ObsRO assessments) from PEDFIC 1 baseline to Weeks 21–24 in PEDFIC 2 in cohort 1A patients (n = 26) was -1.6 (0.2); p <0.0001; 95% CI: -2.0, -1.1. **Pruritus by PFIC type** **PFIC 1** The mean (SE) proportion of positive (i.e. improved) pruritus assessments at the patient level during 24 weeks of treatment in PEDFIC 2 was 24% (10%) in cohort 1A (n = 7) and 15% (7%) in cohort 1B (n = 3). No data were available for cohort 2.

		PFIC2 The mean (SE) proportion of positive (i.e. improved) pruritus assessments at the patient level during 24 weeks of treatment in PEDFIC 2 was 36% (8%) in cohort 1A (n = 19) and 72% (10%) in cohort 1B (n = 8) and 41% (28%) in cohort 2 (n = 3). **PFIC3** The mean (SE) proportion of positive (i.e. improved) pruritus assessments at the patient level during 24 weeks of treatment in PEDFIC 2 was 94% in cohort 2 (n = 1). No data were available for cohorts 1a and 1b. **MYO5B deficiency** The mean (SE) proportion of positive (i.e. improved) pruritus assessments at the patient level during 24 weeks of treatment in PEDFIC 2 was 91% in cohort 2 (n = 1). No data were available for cohorts 1a and 1b. **Adverse events** 50 of 69 (72%) patients experienced at least one treatment-emergent AE (TEAE). Of these, 45 had mild or moderate TEAEs. The most commonly reported TEAEs in PEDFIC 2 at the data cut-off (occurring in ≥10% of patients overall) were upper respiratory tract infection (n = 14, 20%), pyrexia (n = 13, 19%), cough (n = 10 15%), increased blood bilirubin (n = 9,

		13%), and diarrhoea (n = 8, 12%). For patients with diarrhoea, all events were mild or moderate in severity. Six patients had diarrhoea events that were deemed unrelated or unlikely related to treatment, and two patients had events that were possibly or definitely related to treatment. Three (4%) patients discontinued as a result of a TEAE (none of which were considered related to odevixibat). Drug-related TEAEs were reported in 20 of 69 (29%) patients. Four of 69 (6%) patients experienced serious TEAEs, including three (16%) in cohort 1B and one (6%) in cohort 2. All serious AEs were assessed as unrelated to study treatment. No deaths occurred.

Schlüsselfrage: PICO 04

P: FIC1 deficiency / PFIC type 1 - all patients
I: Surgical biliary diversion
C: Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine
O: Itch, Serum bile acids, survival with native liver

Inhalt: *2 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Nasr El-Din, Hadeer Mohamed 2023	n/a	Prospective cohort study
Sahloul, Abdulla 2023	n/a	Retrospective cohort study

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: *2 Bewertung(en)*

Nasr El-Din, Hadeer Mohamed. Evaluation of Clinical Outcomes in Children with Intrahepatic Cholestasis Postpartial External Biliary Diversion: A Single-Center Experience. Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons. 28. . 2023			
Study type	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a **Study type:** Prospective cohort study	**Funding sources:** None. **Conflict of Interests:** None. **Randomization:** / **Blinding:** / **Dropout rates:** /	**Total no. patients:** 7 (PFIC n = 5, AGS n = 2) **Recruiting Phase:** July 2019 to July 2021 **Inclusion criteria:** children diagnosed clinically with PFIC or AGS whose ages were over 1 year and met the indications of surgery. PEBD indications included complaining from severe intractable pruritus, not responding to medical treatment, growth failure, and nutritional deficiencies **Exclusion criteria:** Children with severe hepatic impairment or pruritus secondary to skin diseases were excluded from this study.	**Interventions:** partial external biliary diversion (PEBD) procedure **Comparison:** pre-post comparison
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 6 /9 stars. Downgrade due 0 stars in comparability domain (Pre-Post comparison, no adjustment of confounding factors) **Author's conclusion:** EBD procedure could be considered as an effective and safe treatment options for intractable pruritus in patients with PFIC or AGS, providing preserved synthetic liver functions.		

Outcome Measures/results	**Primary** clinical improvement indexed by the 5D pruritus score and the PedsQLTM, along with the bile salt level assessment. **Secondary** growth improvement monitored by weight and height pre- and postoperative	**Results:** Follow-up period ranged from 3 to 12 months with a mean of 6 months. **Pruritus** All the enrolled patients witnessed the improvement of pruritus, decrease of their 5-D score significantly from 24 (range: 23–25) preoperative to 5 (range: 5–7) throughout the postoperative follow up time ($P < 0.001$). None of our patients required a pruritus medication postoperatively. **Bile acids** The bile salt level decreased significantly from 154 umol/dl (range: 29.5–216) to 80 umol/dl (range: 14–104) postoperatively ($P = 0.013$). A nonsignificant change occurred in the hemoglobin, platelet, PC, INR, ALT, AST, GGT, ALP, albumin and cholesterol levels through the follow up period, along with nonsignificant decrease in both total and direct bilirubin. **Health-related quality of life** Likewise, the sleep pattern of all patients and their parents improved, and all of the patients resumed their daily activities. Consequently, the HRQL for all patients was significantly improved through time with $P = 0.003$ over an average of 6 months follow up and $P < 0.001$ after a year **Weight and height** On follow up, there was an improvement of the Z-Score of both weight and height in 86 % of our cohort, only one patient who did not achieve a noticeable growth improvement. Z-Score Median of weight and height changed from −4.7 to −1.16, and −4.18 to −2.3, respectively.

		Adverse events Intraoperative complications were not accounted for any of our patients. Considering the early postoperative complications, none of our patients experienced surgical site infection or anastomotic leak. Moreover, none of them experienced complications in the form of dehydration, cholangitis, adhesive intestinal obstruction, or skin macerations around the stoma. However, only one patient developed stoma prolapse and bleeding that was corrected surgically by stoma refashioning

Sahloul, Abdulla. Progressive familial intrahepatic cholestasis-outcome and time to transplant after biliary diversion according to genetic subtypes. Frontiers in surgery. 10. . 2023			
Study type	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a **Study type:** Retrospective cohort study	**Funding sources:** **Conflict of Interests:** **Randomization:** **Blinding:** **Dropout rates:**	**Total no. patients:** 13 (PFIC 1, n = 6 and 2, n = 7). **Recruiting Phase:** between 1993 and 2022 **Inclusion criteria:** For all children with PFIC treated at our hospital between 1993 and 2022, we collected clinical and social data, time of presentation, treatment, and time to transplant with or without biliary diversion procedures Those children without signs of advanced fibrosis or cirrhosis on liver histology and persistent pruritus despite medical therapy were evaluated for BD.	**Interventions:** Biliary diversion (partial external biliary diversion) **Comparison:** Pre-Post comparison

		Exclusion criteria: Not stated	
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 6 /9 stars. Downgrade due to 0 stars in comparability domain (Pre-Post comparison, no adjustment of confounders) **Author's conclusion:** In our cohort, biliary diversion was effective in decreasing bile acids, cholesterol levels as well as triglycerides in the serum only in children with PFIC 1 but not PFIC 2. On an individual case level, a decrease in BA following BD predicted the need for liver transplantation.		
Outcome Measures/results	**Primary** **Secondary**	**Results:** **Bile acids** <u>PFIC 1</u> After biliary diversion, children with PFIC 1 experienced a dramatic decrease in bile acid levels from 173.4 ± 88.19 (range 59.6–261 µmol/L) preoperatively to 72.84 ± 71.66 (range 0.4–308.7 µmol/L) postoperatively, p = 0.0002. Subsequently, there was both an improvement of liver function and clinical symptoms. <u>PFIC 2</u> The bile acid values of the children with PFIC 2 remained without change after the biliary diversion. The bile acid values for PFIC 2 were 216.1 ± 95 (range 8.6–528.0 µmol/L) preoperatively and 223.7 ± 111.7 (range 2.1–596.4 µmol/L) postoperatively **Bilirubin** <u>PFIC 1</u> No change in PFIC1. No improvement in the postoperative values of either total bilirubin [7.12 ± 7.25 (range 0.2–31.2 mg/dl)] nor direct bilirubin [7.42 ± 9.36 (range 0.1–28.6 mg/dl)] in PFIC 1. The preoperative value of total bilirubin was 6.04 ± 3.03 (range 1–18 mg/dl) and of direct bilirubin was 7.64 ± 10.72 (range 0.6–44 mg/dl) <u>PFIC2</u>	

		The concentration of bilirubin in children with PFIC 2 increased after biliary diversion. Total bilirubin values in children with PFIC 2 increased from 1.77 ± 1.16 (range 0.1–8.5 mg/dl) preoperatively to 8.75 ± 5.98 (range 0.1–24.0 mg/dl) postoperatively $p < 0.0001$, the values of direct bilirubin increased from 1.13 ± 0.68 (range 0.1–7.7 mg/dl) preoperatively to 5.97 ± 5.21 (range 0.1–19.7 mg/dl). **ALP** The alkaline phosphatase values did not normalize after biliary diversion in either group (PFIC 1 and 2). **Native liver survival** PFIC 1 Of the 10 children who had PFIC 1, 5 (50%) had liver transplantation. Six (60%) of these children had undergone biliary diversion, and 3 children in that group needed liver transplantation. One child had a closure of the stoma as a teenager due to psychological problems. However, liver function deteriorated, and liver transplantation became necessary due to liver dysfunction and increasing cholestasis. Liver transplantation was needed in 50% of children with PFIC 1 who had not received biliary diversion. PFIC 2 Of the 20 children who had PFIC 2, 13 (65%) had liver transplantation. Seven (35%) of these children had undergone biliary diversion, and liver transplantation was required in 4 (57%) of children with PFIC 2 after the biliary diversion. One patient died before the liver transplant. Overall, liver transplantation was performed in 5 children with PFIC 1 (average time: 6.6 years) and 13 children with PFIC 2 (average time: 4.62 years). The period between BD and LTx was significantly longer in children with PFIC 1 than in PFIC 2. For those 10 children, in which both pre- and postoperative bile acid levels were available for comparison and who underwent BD, we found that a drop of bile acid levels below the age-adjusted reference range strongly correlated with native liver

		survival, independently of the subtype. Rather, of the 7 children whose bile acids levels did not reliably and persistently drop below the reference range, 5 (71,4%) went on to undergo liver transplant.

Schlüsselfrage: PICO 05

P: FIC1 deficiency / PFIC type 1 - all patients
I: IBAT inhibitor
(incl. Comparison of Different dosing strategies)
#IBAT, maralixibat, odevixibat
C: Surgical biliary diversion
O: Itch, Serum bile acids, survival with native liver

Inhalt: *2 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Miethke, Alexander G 2024		Multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study (MARCH-PFIC)
Thompson, Richard J 2023	n/a	Open-label single-arm trial (data through 15 July 2020, interim analysis, extension study pf PEDIC 1)

Cochrane Risk of Bias Tool 1 (RCT): *1 Bewertung(en)*

Miethke, Alexander G. Maralixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis (MARCH-PFIC): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The lancet. Gastroenterology & hepatology. 9. . 2024			
Population	**Intervention / Comparison**	**Outcomes/Results**	**Methodical Notes**
Evidence level: **Study type:** Multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study (MARCH-PFIC) **Number of Patients:** 93 **Recruiting Phase:** Between July 9, 2019, and March 4, 2022 **Inclusion Criteria:** Participants aged 12 months or older and younger than 18 years with a clinical diagnosis of PFIC with persistent (>6 months) pruritus and biochemical abnormalities, pathological evidence of progressive liver disease, or both were included. **Exclusion Criteria:** History of other diseases associated with pruritus (added at the beginning of recruitment	**Intervention:** Oral maralixibat (starting dose 142.5 µg/kg, then escalated to 570 µg/kg) twice daily for 26 weeks (n = 47, 14 in the BSEP cohort and 33 in the all-PFIC cohort) **Comparison:** Placebo ((n=46; 17 in the BSEP cohort and 31 in the all-PFIC cohort)	**Primary:** mean change in average morning ItchRO(Obs) severity score between baseline and weeks 15–26 in the BSEP cohort (included only those with biallelic, non-truncated BSEP deficiency without low or fluctuating serum bile acids or previous biliary surgery) **Secondary:** mean change in total serum bile acids between baseline and the average of weeks 18, 22, and 26 in the BSEP cohort. **Results:** **BSEP-cohort** **Mean change from baseline in morning ItchRO(Obs)** In the BSEP cohort, least-squares mean change from baseline in morning ItchRO(Obs) was –1·7 (95% CI –2·3 to –1·2) with maralixibat versus –0·6 (–1·1 to –	**Funding Sources:** Mirum Pharmaceuticals. **COI:** Stated, see full text article **Randomization:** Randomisation was performed via a computer-generated list by use of a stratified block design with a block size of 4. The randomisation sequence was prepared by an unmasked statistician not associated with the conduct of the clinical trial. Participants were assigned to treatment groups by use of an interactive response technology system. **Blinding:** All participants, investigators, and study personnel involved in the conduct of the study, including data management, were masked to treatment assignment **Dropout Rate/ITT-Analysis:**

with a protocol amendment on Nov 22, 2019; no participants with a history of other diseases associated with pruritus were enrolled), decompensated cirrhosis, possible malignant liver mass on imaging, or an alanine aminotransferase (ALT) or total serum bilirubin greater than 15 times the upper limit of normal (ULN).		0·1) with placebo, with a significant between-group difference of –1·1 (95% CI –1·8 to –0·3; p=0·0063). **Mean change from baseline in total serum bile acids** Least-squares mean change from baseline in total serum bile acids was –176 µmol/L (95% CI –257 to –94) for maralixibat versus 11 µmol/L (–58 to 80) for placebo, also representing a significant difference of –187 µmol/L (95% CI –293 to –80; p=0·0013). **<u>All-PFIC cohort</u>** **Mean change from baseline in morning ItchRO(Obs)** The difference in least-squares mean change from baseline in morning ItchRO(Obs) score in the maralixibat versus placebo groups was –1·2 (95% CI –1·7 to –0·7; p<0·0001), with a least-squares mean reduction of –1·8 (95% CI –2·2 to –1·4; p<0·0001) in the maralixibat group versus –0·6 (–1·0 to –0·2; p=0·0026) with placebo	Efficacy analyses were done in the intention-to-treat population (all those randomly assigned) and safety analyses were done in all participants who received at least one dose of study drug **Notes:**

		Mean change from baseline in total serum bile acids In the all-PFIC cohort, there was a significant difference in least-squares mean change from baseline in serum bile acid concentrations between groups (–160 µmol/L [–221 to –100]; p<0·0001; figure 2B), with a least-squares mean reduction of –157 µmol/L (–200 to –115; p<0·0001) for maralixibat versus an increase of 3 µmol/L (–42 to 48; p=0·90) for placebo. Similar reductions in serum bile acid concentrations and pruritus severity were observed in the subgroup composed of participants with FIC1, MDR3, TJP2, and MYO5B deficiencies. **Adverse events** **Full cohort** The most common adverse event was diarrhoea (27 [57%] of 47 patients on maralixibat vs nine	

		[20%] of 46 patients on placebo; all mild or moderate and mostly transient). The proportion of participants with severe treatmentemergent adverse events was similar between treatment groups (five (11%) participants with serious treatmentemergent adverse events in the maralixibat group (idiopathic pneumonia syndrome; blood bilirubin increased and cholelithiasis; pneumonia, urinary tract infection and constipation; cholestasis and cholangitis; and urinary tract infection) versus three (7%) (coagulopathy, vitamin K deficiency and seizure; accidental exposure to product; and viral gastroenteritis) in the placebo group). No treatment-related deaths occurred. **BSEP-cohort** Serious treatmentemergent adverse events: Maralixibat 3/21 (21%) vs. Placebo 1/17 (6%) **All-PFIC cohort**	

		Serious treatmentemergent adverse events: Maralixibat 3/33 (9%) vs. Placebo 3/31 (10%) **Author's Conclusion:** Maralixibat improved pruritus and predictors of native liver survival in PFIC (eg, serum bile acids). Maralixibat represents a non-surgical, pharmacological option to interrupt the enterohepatic circulation and improve the standard of care in patients with PFIC.	

NIH Quality Assessment Tool for Before-After (Pre-Post) Studies With No Control Group: *1 Bewertung(en)*

Thompson, Richard J. Interim results from an ongoing, open-label, single-arm trial of odevixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis. JHEP reports : innovation in hepatology. 5. . 2023			
Study type	**Study details/limitations**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a **Study type:** Open-label single-arm trial (data through 15 July 2020, interim analysis, extension study pf PEDIC 1)	**Countries:** USA, Australia, Belgium, Canada, France, Germany, Israel, Italy, Netherlands, Poland, Saudi-Arabia, Spain, Sweden, Turkey, UK **Centres:** / **Setting:** / **Funding sources:** This study was sponsored by Albireo Pharma, Inc. who had input into the study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication **Dropout rates:** 5 discontinuations (less than 10% drop-out rate) **Study limitations:** -openlabel study, with no comparator arm -some subgroups (e.g. those with PFIC3; patients in cohort 2 with available data at Week 24 of odevixibat treatment) were represented by small numbers of patients	**Total no. patients:** 69 **Patient characteristics:** Cohort 1: children from PEDFIC 1 (48 weeks of cumulative exposure) 1a: Odevixibat, 1b Placebo cohort 2 comprised new patients (any age) (24 weeks of treatment) **Inclusion criteria:** Eligible patients were enrolled into one of two cohorts. Cohort 1 comprised patients with PFIC1 or PFIC2 (aged 0.5–18 years) who completed the full 24-week treatment period in PEDFIC 1 or early rollovers. These patients had received either odevixibat (40 or 120 µg/kg per day) or placebo in PEDFIC1. Cohort 2 consisted of newly enrolled patients of any age with any PFIC type. One patient in cohort 2 had been previously treated with odevixibat in a phase II study approximately 3 years prior; all other patients in cohort 1B and cohort 2 were naive to odevixibat at the start of the study.	**Interventions:** Odevixibat 120 µg/kg per day

		Eligible patients were those with genetically confirmed PFIC, elevated serum bile acids (≥100 µmol/L), and significant pruritus (i.e. scratching or itching score ≥2 per caregiver/patient report [i.e. observer-reported outcome [ObsRO]/patient-reported outcome [PRO] based on PRUCISION scores; see Supplementary Materials & methods for details). **Exclusion criteria:** Those with known pathologic variations of the ABCB11 gene that resulted in complete absence of the BSEP protein were excluded.	
Notes:	National Institutes of Health (NIH) Quality Assessment Tool for before-after (pre-post) studies with no control group: 1 question were answered with 'no' and considered to be of high risk of bias (blinding) Overall risk of bias: Good **Author's conclusion:** The current study, called PEDFIC 2, suggested that odevixibat can improve the problematic signs and symptoms of progressive familial intrahepatic cholestasis and was generally safe for patients.		
Outcome Measures/results	**Outcome Measures** change from baseline to Weeks 22–24 in serum bile acids (sBAs), proportion of positive pruritus assessments (≥1-point drop from PEDFIC 2 baseline in pruritus on a 0–4 scale or score <−1) over the 24-week period. Safety monitoring included	**Results:** **Serum bile acids** For patients in cohort 1A, the mean (SE) change in serum bile acids from PEDFIC 1 baseline to Weeks 22–24 in PEDFIC 2 (n = 21) was -201 µmol/L (38 µmol/L), p <0.0001; 95% CI: -281 µmol/L, -121 µmol/L.	

	evaluating treatment-emergent adverse events (TEAEs)	For patients in cohort 1B and cohort 2 with available data at Weeks 22–24 (n = 11 and n = 5, respectively), mean (SE) changes from baseline in these patients were -144 µmol/L (49 µmol/L) and -104 µmol/L (39 µmol/L), respectively **Change in serum bile acids by PFIC type** **PFIC 1:** For patients in cohort 1A, the mean (SE) change in serum bile acids from PEDFIC 1 baseline to Weeks 22–24 in PEDFIC 2 (n = 5) was -27 µmol/L (14 µmol/L) For patients in cohort 1B with available data at Weeks 22–24 (n = 3) mean (SE) changes from baseline in these patients were -82 µmol/L (31 µmol/L). No data were available for cohort 2. **PFIC 2** For patients in cohort 1A, the mean (SE) change in serum bile acids from PEDFIC 1 baseline to Weeks 22–24 in PEDFIC 2 (n = 16) was - 15 µmol/L (15 µmol/L) For patients in cohort 1B and cohort 2 with available data at Weeks 22–24 (n = 8 and n = 4 respectively) mean (SE) changes from baseline in these patients were -167 µmol/ (65 µmol/) and -96 µmol/ (49 µmol/) respectively. **PFIC 3** For patients in cohort 2 with available data at Weeks 22–24 (n = 1) mean changes from baseline in these patients were -

		136 µmol/. No data were available for cohort 1a and 1b. **MYO5B deficiency** No data were available for Weeks 22–24. Change from baseline to week 12 was -45 µmol/ in cohort 2. No data were available für cohort 1a und 1b. **Pruritus** The mean (SE) proportion of positive (i.e. improved) pruritus assessments at the patient level during 24 weeks of treatment in PEDFIC 2 was 33% (7%) in cohort 1A (n = 26), 56% (11%) in cohort 1B (n = 11), and 62% (20%) in cohort 2 (n = 5). Additionally, mean (SE) change in monthly pruritus score (based on ObsRO assessments) from PEDFIC 1 baseline to Weeks 21–24 in PEDFIC 2 in cohort 1A patients (n = 26) was -1.6 (0.2); p <0.0001; 95% CI: -2.0, -1.1. **Pruritus by PFIC type** **PFIC 1** The mean (SE) proportion of positive (i.e. improved) pruritus assessments at the patient level during 24 weeks of treatment in PEDFIC 2 was 24% (10%) in cohort 1A (n = 7) and 15% (7%) in cohort 1B (n = 3). No data were available for cohort 2.

		PFIC2 The mean (SE) proportion of positive (i.e. improved) pruritus assessments at the patient level during 24 weeks of treatment in PEDFIC 2 was 36% (8%) in cohort 1A (n = 19) and 72% (10%) in cohort 1B (n = 8) and 41% (28%) in cohort 2 (n = 3). **PFIC3** The mean (SE) proportion of positive (i.e. improved) pruritus assessments at the patient level during 24 weeks of treatment in PEDFIC 2 was 94% in cohort 2 (n = 1). No data were available for cohorts 1a and 1b. **MYO5B deficiency** The mean (SE) proportion of positive (i.e. improved) pruritus assessments at the patient level during 24 weeks of treatment in PEDFIC 2 was 91% in cohort 2 (n = 1). No data were available for cohorts 1a and 1b. **Adverse events** 50 of 69 (72%) patients experienced at least one treatment-emergent AE (TEAE). Of these, 45 had mild or moderate TEAEs. The most commonly reported TEAEs in PEDFIC 2 at the data cut-off (occurring in ≥10% of patients overall) were upper respiratory tract infection (n = 14, 20%), pyrexia (n = 13, 19%), cough (n = 10 15%), increased blood bilirubin (n = 9,

		13%), and diarrhoea (n = 8, 12%). For patients with diarrhoea, all events were mild or moderate in severity. Six patients had diarrhoea events that were deemed unrelated or unlikely related to treatment, and two patients had events that were possibly or definitely related to treatment. Three (4%) patients discontinued as a result of a TEAE (none of which were considered related to odevixibat). Drug-related TEAEs were reported in 20 of 69 (29%) patients. Four of 69 (6%) patients experienced serious TEAEs, including three (16%) in cohort 1B and one (6%) in cohort 2. All serious AEs were assessed as unrelated to study treatment. No deaths occurred.

Schlüsselfrage: PICO 07

P: BSEP deficiency / PFIC type 2
I:IBAT inhibitor
(incl. Comparison of Different dosing strategies)
#IBAT, maralixibat, odevixibat
C: Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine
OR PLACEBO
O: Itch, Serum bile acids

Inhalt: *2 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Miethke, Alexander G 2024		Multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study (MARCH-PFIC)
Thompson, Richard J 2023	n/a	Open-label single-arm trial (data through 15 July 2020, interim analysis, extension study pf PEDIC 1)

Cochrane Risk of Bias Tool 1 (RCT): *1 Bewertung(en)*

Miethke, Alexander G. Maralixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis (MARCH-PFIC): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The lancet. Gastroenterology & hepatology. 9. . 2024			
Population	**Intervention / Comparison**	**Outcomes/Results**	**Methodical Notes**
Evidence level: **Study type:** Multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study (MARCH-PFIC) **Number of Patients:** 93 **Recruiting Phase:** Between July 9, 2019, and March 4, 2022 **Inclusion Criteria:** Participants aged 12 months or older and younger than 18 years with a clinical diagnosis of PFIC with persistent (>6 months) pruritus and biochemical abnormalities, pathological evidence of progressive liver disease, or both were included. **Exclusion Criteria:** History of other diseases associated with pruritus (added at the beginning of recruitment	**Intervention:** Oral maralixibat (starting dose 142.5 µg/kg, then escalated to 570 µg/kg) twice daily for 26 weeks (n = 47, 14 in the BSEP cohort and 33 in the all-PFIC cohort) **Comparison:** Placebo ((n=46; 17 in the BSEP cohort and 31 in the all-PFIC cohort)	**Primary:** mean change in average morning ItchRO(Obs) severity score between baseline and weeks 15–26 in the BSEP cohort (included only those with biallelic, non-truncated BSEP deficiency without low or fluctuating serum bile acids or previous biliary surgery) **Secondary:** mean change in total serum bile acids between baseline and the average of weeks 18, 22, and 26 in the BSEP cohort. **Results:** **BSEP-cohort** **Mean change from baseline in morning ItchRO(Obs)** In the BSEP cohort, least-squares mean change from baseline in morning ItchRO(Obs) was –1·7 (95% CI –2·3 to –1·2) with maralixibat versus –0·6 (–1·1 to –	**Funding Sources:** Mirum Pharmaceuticals. **COI:** Stated, see full text article **Randomization:** Randomisation was performed via a computer-generated list by use of a stratified block design with a block size of 4. The randomisation sequence was prepared by an unmasked statistician not associated with the conduct of the clinical trial. Participants were assigned to treatment groups by use of an interactive response technology system. **Blinding:** All participants, investigators, and study personnel involved in the conduct of the study, including data management, were masked to treatment assignment **Dropout Rate/ITT-Analysis:**

with a protocol amendment on Nov 22, 2019; no participants with a history of other diseases associated with pruritus were enrolled), decompensated cirrhosis, possible malignant liver mass on imaging, or an alanine aminotransferase (ALT) or total serum bilirubin greater than 15 times the upper limit of normal (ULN).		0·1) with placebo, with a significant between-group difference of –1·1 (95% CI –1·8 to –0·3; p=0·0063). **Mean change from baseline in total serum bile acids** Least-squares mean change from baseline in total serum bile acids was –176 µmol/L (95% CI –257 to –94) for maralixibat versus 11 µmol/L (–58 to 80) for placebo, also representing a significant difference of –187 µmol/L (95% CI –293 to –80; p=0·0013). **<u>All-PFIC cohort</u>** **Mean change from baseline in morning ItchRO(Obs)** The difference in least-squares mean change from baseline in morning ItchRO(Obs) score in the maralixibat versus placebo groups was –1·2 (95% CI –1·7 to –0·7; p<0·0001), with a least-squares mean reduction of –1·8 (95% CI –2·2 to –1·4; p<0·0001) in the maralixibat group versus –0·6 (–1·0 to –0·2; p=0·0026) with placebo	Efficacy analyses were done in the intention-to-treat population (all those randomly assigned) and safety analyses were done in all participants who received at least one dose of study drug **Notes:**

		Mean change from baseline in total serum bile acids In the all-PFIC cohort, there was a significant difference in least-squares mean change from baseline in serum bile acid concentrations between groups (–160 µmol/L [–221 to –100]; p<0·0001; figure 2B), with a least-squares mean reduction of –157 µmol/L (–200 to –115; p<0·0001) for maralixibat versus an increase of 3 µmol/L (–42 to 48; p=0·90) for placebo. Similar reductions in serum bile acid concentrations and pruritus severity were observed in the subgroup composed of participants with FIC1, MDR3, TJP2, and MYO5B deficiencies. **Adverse events** **Full cohort** The most common adverse event was diarrhoea (27 [57%] of 47 patients on maralixibat vs nine	

		[20%] of 46 patients on placebo; all mild or moderate and mostly transient). The proportion of participants with severe treatmentemergent adverse events was similar between treatment groups (five (11%) participants with serious treatmentemergent adverse events in the maralixibat group (idiopathic pneumonia syndrome; blood bilirubin increased and cholelithiasis; pneumonia, urinary tract infection and constipation; cholestasis and cholangitis; and urinary tract infection) versus three (7%) (coagulopathy, vitamin K deficiency and seizure; accidental exposure to product; and viral gastroenteritis) in the placebo group). No treatment-related deaths occurred. **BSEP-cohort** Serious treatmentemergent adverse events: Maralixibat 3/21 (21%) vs. Placebo 1/17 (6%) **All-PFIC cohort**	

		Serious treatmentemergent adverse events: Maralixibat 3/33 (9%) vs. Placebo 3/31 (10%) **Author's Conclusion:** Maralixibat improved pruritus and predictors of native liver survival in PFIC (eg, serum bile acids). Maralixibat represents a non-surgical, pharmacological option to interrupt the enterohepatic circulation and improve the standard of care in patients with PFIC.	

NIH Quality Assessment Tool for Before-After (Pre-Post) Studies With No Control Group: *1 Bewertung(en)*

Thompson, Richard J. Interim results from an ongoing, open-label, single-arm trial of odevixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis. JHEP reports : innovation in hepatology. 5. . 2023			
Study type	**Study details/limitations**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a **Study type:** Open-label single-arm trial (data through 15 July 2020, interim analysis, extension study pf PEDIC 1)	**Countries:** USA, Australia, Belgium, Canada, France, Germany, Israel, Italy, Netherlands, Poland, Saudi-Arabia, Spain, Sweden, Turkey, UK **Centres:** / **Setting:** / **Funding sources:** This study was sponsored by Albireo Pharma, Inc. who had input into the study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication **Dropout rates:** 5 discontinuations (less than 10% drop-out rate) **Study limitations:** -openlabel study, with no comparator arm -some subgroups (e.g. those with PFIC3; patients in cohort 2 with available data at Week 24 of odevixibat treatment) were represented by small numbers of patients	**Total no. patients:** 69 **Patient characteristics:** Cohort 1: children from PEDFIC 1 (48 weeks of cumulative exposure) 1a: Odevixibat, 1b Placebo cohort 2 comprised new patients (any age) (24 weeks of treatment) **Inclusion criteria:** Eligible patients were enrolled into one of two cohorts. Cohort 1 comprised patients with PFIC1 or PFIC2 (aged 0.5–18 years) who completed the full 24-week treatment period in PEDFIC 1 or early rollovers. These patients had received either odevixibat (40 or 120 µg/kg per day) or placebo in PEDFIC1. Cohort 2 consisted of newly enrolled patients of any age with any PFIC type. One patient in cohort 2 had been previously treated with odevixibat in a phase II study approximately 3 years prior; all other patients in cohort 1B and cohort 2 were naive to odevixibat at the start of the study.	**Interventions:** Odevixibat 120 µg/kg per day

		Eligible patients were those with genetically confirmed PFIC, elevated serum bile acids (≥100 µmol/L), and significant pruritus (i.e. scratching or itching score ≥2 per caregiver/patient report [i.e. observer-reported outcome [ObsRO]/patient-reported outcome [PRO] based on PRUCISION scores; see Supplementary Materials & methods for details). **Exclusion criteria:** Those with known pathologic variations of the ABCB11 gene that resulted in complete absence of the BSEP protein were excluded.	
Notes:	National Institutes of Health (NIH) Quality Assessment Tool for before-after (pre-post) studies with no control group: 1 question were answered with 'no' and considered to be of high risk of bias (blinding) Overall risk of bias: Good **Author's conclusion:** The current study, called PEDFIC 2, suggested that odevixibat can improve the problematic signs and symptoms of progressive familial intrahepatic cholestasis and was generally safe for patients.		
Outcome Measures/results	**Outcome Measures** change from baseline to Weeks 22–24 in serum bile acids (sBAs), proportion of positive pruritus assessments (≥1-point drop from PEDFIC 2 baseline in pruritus on a 0–4 scale or score <−1) over the 24-week period. Safety monitoring included	**Results:** **Serum bile acids** For patients in cohort 1A, the mean (SE) change in serum bile acids from PEDFIC 1 baseline to Weeks 22–24 in PEDFIC 2 (n = 21) was -201 µmol/L (38 µmol/L), p <0.0001; 95% CI: -281 µmol/L, -121 µmol/L.	

	evaluating treatment-emergent adverse events (TEAEs)	For patients in cohort 1B and cohort 2 with available data at Weeks 22–24 (n = 11 and n = 5, respectively), mean (SE) changes from baseline in these patients were -144 µmol/L (49 µmol/L) and -104 µmol/L (39 µmol/L), respectively **Change in serum bile acids by PFIC type** **PFIC 1:** For patients in cohort 1A, the mean (SE) change in serum bile acids from PEDFIC 1 baseline to Weeks 22–24 in PEDFIC 2 (n = 5) was -27 µmol/L (14 µmol/L) For patients in cohort 1B with available data at Weeks 22–24 (n = 3) mean (SE) changes from baseline in these patients were -82 µmol/L (31 µmol/L). No data were available for cohort 2. **PFIC 2** For patients in cohort 1A, the mean (SE) change in serum bile acids from PEDFIC 1 baseline to Weeks 22–24 in PEDFIC 2 (n = 16) was - 15 µmol/L (15 µmol/L) For patients in cohort 1B and cohort 2 with available data at Weeks 22–24 (n = 8 and n = 4 respectively) mean (SE) changes from baseline in these patients were -167 µmol/ (65 µmol/) and -96 µmol/ (49 µmol/) respectively. **PFIC 3** For patients in cohort 2 with available data at Weeks 22–24 (n = 1) mean changes from baseline in these patients were -

		136 µmol/. No data were available for cohort 1a and 1b. **MYO5B deficiency** No data were available for Weeks 22–24. Change from baseline to week 12 was -45 µmol/ in cohort 2. No data were available für cohort 1a und 1b. **Pruritus** The mean (SE) proportion of positive (i.e. improved) pruritus assessments at the patient level during 24 weeks of treatment in PEDFIC 2 was 33% (7%) in cohort 1A (n = 26), 56% (11%) in cohort 1B (n = 11), and 62% (20%) in cohort 2 (n = 5). Additionally, mean (SE) change in monthly pruritus score (based on ObsRO assessments) from PEDFIC 1 baseline to Weeks 21–24 in PEDFIC 2 in cohort 1A patients (n = 26) was -1.6 (0.2); p <0.0001; 95% CI: -2.0, -1.1. **Pruritus by PFIC type** **PFIC 1** The mean (SE) proportion of positive (i.e. improved) pruritus assessments at the patient level during 24 weeks of treatment in PEDFIC 2 was 24% (10%) in cohort 1A (n = 7) and 15% (7%) in cohort 1B (n = 3). No data were available for cohort 2.

		PFIC2 The mean (SE) proportion of positive (i.e. improved) pruritus assessments at the patient level during 24 weeks of treatment in PEDFIC 2 was 36% (8%) in cohort 1A (n = 19) and 72% (10%) in cohort 1B (n = 8) and 41% (28%) in cohort 2 (n = 3). **PFIC3** The mean (SE) proportion of positive (i.e. improved) pruritus assessments at the patient level during 24 weeks of treatment in PEDFIC 2 was 94% in cohort 2 (n = 1). No data were available for cohorts 1a and 1b. **MYO5B deficiency** The mean (SE) proportion of positive (i.e. improved) pruritus assessments at the patient level during 24 weeks of treatment in PEDFIC 2 was 91% in cohort 2 (n = 1). No data were available for cohorts 1a and 1b. **Adverse events** 50 of 69 (72%) patients experienced at least one treatment-emergent AE (TEAE). Of these, 45 had mild or moderate TEAEs. The most commonly reported TEAEs in PEDFIC 2 at the data cut-off (occurring in ≥10% of patients overall) were upper respiratory tract infection (n = 14, 20%), pyrexia (n = 13, 19%), cough (n = 10 15%), increased blood bilirubin (n = 9,

		13%), and diarrhoea (n = 8, 12%). For patients with diarrhoea, all events were mild or moderate in severity. Six patients had diarrhoea events that were deemed unrelated or unlikely related to treatment, and two patients had events that were possibly or definitely related to treatment. Three (4%) patients discontinued as a result of a TEAE (none of which were considered related to odevixibat). Drug-related TEAEs were reported in 20 of 69 (29%) patients. Four of 69 (6%) patients experienced serious TEAEs, including three (16%) in cohort 1B and one (6%) in cohort 2. All serious AEs were assessed as unrelated to study treatment. No deaths occurred.

Schlüsselfrage: PICO 08

P: BSEP deficiency / PFIC type 2
I: Surgical biliary diversion
C: Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine
O: Itch, Serum bile acids, survival with native liver

Inhalt: *3 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Nasr El-Din, Hadeer Mohamed 2023	n/a	Prospective cohort study
Pfister, Eva-Doreen 2023	n/a	Retrospective cohort study
Sahloul, Abdulla 2023	n/a	Retrospective cohort study

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: *3 Bewertung(en)*

Nasr El-Din, Hadeer Mohamed. Evaluation of Clinical Outcomes in Children with Intrahepatic Cholestasis Postpartial External Biliary Diversion: A Single-Center Experience. Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons. 28. . 2023			
Study type	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a **Study type:** Prospective cohort study	**Funding sources:** None. **Conflict of Interests:** None. **Randomization:** / **Blinding:** / **Dropout rates:** /	**Total no. patients:** 7 (PFIC n = 5, AGS n = 2) **Recruiting Phase:** July 2019 to July 2021 **Inclusion criteria:** children diagnosed clinically with PFIC or AGS whose ages were over 1 year and met the indications of surgery. PEBD indications included complaining from severe intractable pruritus, not responding to medical treatment, growth failure, and nutritional deficiencies **Exclusion criteria:** Children with severe hepatic impairment or pruritus secondary to skin diseases were excluded from this study.	**Interventions:** partial external biliary diversion (PEBD) procedure **Comparison:** pre-post comparison
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 6 /9 stars. Downgrade due 0 stars in comparability domain (Pre-Post comparison, no adjustment of confounding factors) **Author's conclusion:** EBD procedure could be considered as an effective and safe treatment options for intractable pruritus in patients with PFIC or AGS, providing preserved synthetic liver functions.		

Outcome Measures/results	**Primary** clinical improvement indexed by the 5D pruritus score and the PedsQLTM, along with the bile salt level assessment. **Secondary** growth improvement monitored by weight and height pre- and postoperative	**Results:** Follow-up period ranged from 3 to 12 months with a mean of 6 months. **Pruritus** All the enrolled patients witnessed the improvement of pruritus, decrease of their 5-D score significantly from 24 (range: 23–25) preoperative to 5 (range: 5–7) throughout the postoperative follow up time ($P < 0.001$). None of our patients required a pruritus medication postoperatively. **Bile acids** The bile salt level decreased significantly from 154 umol/dl (range: 29.5–216) to 80 umol/dl (range: 14–104) postoperatively ($P = 0.013$). A nonsignificant change occurred in the hemoglobin, platelet, PC, INR, ALT, AST, GGT, ALP, albumin and cholesterol levels through the follow up period, along with nonsignificant decrease in both total and direct bilirubin. **Health-related quality of life** Likewise, the sleep pattern of all patients and their parents improved, and all of the patients resumed their daily activities. Consequently, the HRQL for all patients was significantly improved through time with $P = 0.003$ over an average of 6 months follow up and $P < 0.001$ after a year **Weight and height** On follow up, there was an improvement of the Z-Score of both weight and height in 86 % of our cohort, only one patient who did not achieve a noticeable growth improvement. Z-Score Median of weight and height changed from −4.7 to −1.16, and −4.18 to −2.3, respectively.

		Adverse events Intraoperative complications were not accounted for any of our patients. Considering the early postoperative complications, none of our patients experienced surgical site infection or anastomotic leak. Moreover, none of them experienced complications in the form of dehydration, cholangitis, adhesive intestinal obstruction, or skin macerations around the stoma. However, only one patient developed stoma prolapse and bleeding that was corrected surgically by stoma refashioning

Pfister, Eva-Doreen. Native liver survival in bile salt export pump deficiency: results of a retrospective cohort study. Hepatology communications. 7. . 2023			
Study type	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a **Study type:** Retrospective cohort study	**Funding sources:** This collaborative research study was supported by Mirum Pharmaceuticals, Inc. and Shire Pharmaceuticals. **Conflict of Interests:** Ulrich Baumann is a consultant for, advises for, is on the speakers' bureau, and received grants from Mirum Pharmaceuticals and Albireo Pharmaceuticals. He consults for, advises, and received grants from Alexion. He consults for and advises Vivet Pharma and Nestle. Eva-Doreen Pfister is on the speakers' bureau and received grants from	**Total no. patients:** 48 patients with PFIC2. 18 patients received PEBD surgery **Recruiting Phase:** 1980 until October 2020. **Inclusion criteria:** all patients treated at our institution by medical or surgical intervention since 1980 with a documented pathogenic ABCB11 genotype, as determined by biallelic ABCB11 variants classified as likely pathogenic (class 4) or pathogenic (class 5). according to the guidelines of	**Interventions:** Biliary diversion surgery (17 of those 18 primarily as PEBD) **Comparison:** Pre-Post comparison

	Mirum Pharma. She advises, is on the speakers' bureau, and received grants from Albireo and Alexion Pharma. She advises Univar Pharma. Amelie Stalke received grants from BMBF. Verena Keitel-Anselmino advises Astra Zeneca; she is on the speakers' bureau of Albireo, Falk, Abbvie, Gilead, CSL Behring, and Sanofi. The remaining authors have no conflicts to report. **Randomization:** / **Blinding:** / **Dropout rates:** /	the American College of Medical Genetics and Genomics. **Exclusion criteria:** pathogenic FIC1, TJP2, NR1H4, or MYO5B variants, as well as patients with only a monoallelic pathogenic variant or variants of unknown significance (class 3) in the ABCB11 gene, were excluded	
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 6 /9 stars. Downgrade due to 0 stars in comparability domain (pre-post comparison, no adjustment of confounding factors) **Author's conclusion:** Serum bile acid levels are an early predictor of treatment response and might serve as the gold standard in the evaluation of novel therapies including IBAT.		
Outcome Measures/results	**Primary** Bile acids, pruritus, survival with native liver **Secondary**	**Results:** **Serum bile acids** After PEBD, sBA decreased immediately postoperatively. In patients surviving long term with their native liver, sBA remained	

		within the normal range. In 2 patients with stoma-associated complications, sBAs spiked to > 300 µmol/l in parallel with the recurrence of pruritus and returned to normal after surgical revision. **Pruritus** Exactly 50% of all biliary diversions led to excellent long-term results with normal liver function, no cholestasis, and no residual pruritus. **Liver transplantation** 9 patients (50%) underwent LTx after PEBD. Out of these, 5 patients were transplanted within the first 25 postoperative months with persistent uncontrolled pruritus, and elevated serum bile acid (sBAs). Two patients were transplanted after 7 and 14 years, respectively, 1 with intermittent severe itching episodes and 1 with a marked reduction in quality of life. sBAs in these patients was 40–817 µmol/l (median 273) 3 months or later after PEBD. Two patients had normalized sBAs following PEBD in childhood and maintained normal liver function well into adulthood; however, they became intolerant of the persistent stoma for social reasons

Sahloul, Abdulla. Progressive familial intrahepatic cholestasis-outcome and time to transplant after biliary diversion according to genetic subtypes. Frontiers in surgery. 10. . 2023			
Study type	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a **Study type:**	**Funding sources:**	**Total no. patients:** 13 (PFIC 1, n = 6 and 2, n = 7).	**Interventions:** Biliary diversion (partial external biliary

Retrospective cohort study	**Conflict of Interests:** **Randomization:** **Blinding:** **Dropout rates:**	**Recruiting Phase:** between 1993 and 2022 **Inclusion criteria:** For all children with PFIC treated at our hospital between 1993 and 2022, we collected clinical and social data, time of presentation, treatment, and time to transplant with or without biliary diversion procedures Those children without signs of advanced fibrosis or cirrhosis on liver histology and persistent pruritus despite medical therapy were evaluated for BD. **Exclusion criteria:** Not stated	diversion) **Comparison:** Pre-Post comparison
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 6 /9 stars. Downgrade due to 0 stars in comparability domain (Pre-Post comparison, no adjustment of confounders) **Author's conclusion:** In our cohort, biliary diversion was effective in decreasing bile acids, cholesterol levels as well as triglycerides in the serum only in children with PFIC 1 but not PFIC 2. On an individual case level, a decrease in BA following BD predicted the need for liver transplantation.		
Outcome Measures/results	**Primary** **Secondary**	**Results:** **Bile acids** <u>PFIC 1</u> After biliary diversion, children with PFIC 1 experienced a dramatic decrease in bile acid levels from 173.4 ± 88.19 (range 59.6–261 µmol/L) preoperatively to 72.84 ± 71.66 (range 0.4–308.7 µmol/L) postoperatively, p = 0.0002. Subsequently, there was both an improvement of liver function and clinical symptoms. <u>PFIC 2</u> The bile acid values of the children with PFIC 2 remained without change after the	

		biliary diversion. The bile acid values for PFIC 2 were 216.1 ± 95 (range 8.6–528.0 µmol/L) preoperatively and 223.7 ± 111.7 (range 2.1–596.4 µmol/L) postoperatively **Bilirubin** PFIC 1 No change in PFIC1. No improvement in the postoperative values of either total bilirubin [7.12 ± 7.25 (range 0.2–31.2 mg/dl)] nor direct bilirubin [7.42 ± 9.36 (range 0.1–28.6 mg/dl)] in PFIC 1. The preoperative value of total bilirubin was 6.04 ± 3.03 (range 1–18 mg/dl) and of direct bilirubin was 7.64 ± 10.72 (range 0.6–44 mg/dl) PFIC2 The concentration of bilirubin in children with PFIC 2 increased after biliary diversion. Total bilirubin values in children with PFIC 2 increased from 1.77 ± 1.16 (range 0.1–8.5 mg/dl) preoperatively to 8.75 ± 5.98 (range 0.1–24.0 mg/dl) postoperatively $p < 0.0001$, the values of direct bilirubin increased from 1.13 ± 0.68 (range 0.1–7.7 mg/dl) preoperatively to 5.97 ± 5.21 (range 0.1–19.7 mg/dl). **ALP** The alkaline phosphatase values did not normalize after biliary diversion in either group (PFIC 1 and 2). **Native liver survival** PFIC 1 Of the 10 children who had PFIC 1, 5 (50%) had liver transplantation. Six (60%) of these children had undergone biliary diversion, and 3 children in that group needed liver transplantation. One child had a closure of the stoma as a teenager due to psychological problems. However, liver function deteriorated, and liver transplantation became necessary due to liver dysfunction and increasing cholestasis. Liver transplantation was needed in 50% of children with PFIC 1 who had not received biliary diversion.

		PFIC 2 Of the 20 children who had PFIC 2, 13 (65%) had liver transplantation. Seven (35%) of these children had undergone biliary diversion, and liver transplantation was required in 4 (57%) of children with PFIC 2 after the biliary diversion. One patient died before the liver transplant. Overall, liver transplantation was performed in 5 children with PFIC 1 (average time: 6.6 years) and 13 children with PFIC 2 (average time: 4.62 years). The period between BD and LTx was significantly longer in children with PFIC 1 than in PFIC 2. For those 10 children, in which both pre- and postoperative bile acid levels were available for comparison and who underwent BD, we found that a drop of bile acid levels below the age-adjusted reference range strongly correlated with native liver survival, independently of the subtype. Rather, of the 7 children whose bile acids levels did not reliably and persistently drop below the reference range, 5 (71,4%) went on to undergo liver transplant.

Schlüsselfrage: PICO 09

P: BSEP deficiency / PFIC type 2
I: IBAT inhibitor
(incl. Comparison of Different dosing strategies)
#IBAT, maralixibat, odevixibat
C: Surgical biliary diversion
O:Itch, Serum bile acids, survival with native liver

Inhalt: *2 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Miethke, Alexander G 2024		Multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study (MARCH-PFIC)
Thompson, Richard J 2023	n/a	Open-label single-arm trial (data through 15 July 2020, interim analysis, extension study pf PEDIC 1)

Cochrane Risk of Bias Tool 1 (RCT): *1 Bewertung(en)*

Miethke, Alexander G. Maralixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis (MARCH-PFIC): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The lancet. Gastroenterology & hepatology. 9. . 2024			
Population	**Intervention / Comparison**	**Outcomes/Results**	**Methodical Notes**
Evidence level: **Study type:** Multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study (MARCH-PFIC) **Number of Patients:** 93 **Recruiting Phase:** Between July 9, 2019, and March 4, 2022 **Inclusion Criteria:** Participants aged 12 months or older and younger than 18 years with a clinical diagnosis of PFIC with persistent (>6 months) pruritus and biochemical abnormalities, pathological evidence of progressive liver disease, or both were included. **Exclusion Criteria:** History of other diseases associated with pruritus (added at the beginning of recruitment	**Intervention:** Oral maralixibat (starting dose 142.5 µg/kg, then escalated to 570 µg/kg) twice daily for 26 weeks (n = 47, 14 in the BSEP cohort and 33 in the all-PFIC cohort) **Comparison:** Placebo ((n=46; 17 in the BSEP cohort and 31 in the all-PFIC cohort)	**Primary:** mean change in average morning ItchRO(Obs) severity score between baseline and weeks 15–26 in the BSEP cohort (included only those with biallelic, non-truncated BSEP deficiency without low or fluctuating serum bile acids or previous biliary surgery) **Secondary:** mean change in total serum bile acids between baseline and the average of weeks 18, 22, and 26 in the BSEP cohort. **Results:** **BSEP-cohort** **Mean change from baseline in morning ItchRO(Obs)** In the BSEP cohort, least-squares mean change from baseline in morning ItchRO(Obs) was –1·7 (95% CI –2·3 to –1·2) with maralixibat versus –0·6 (–1·1 to –	**Funding Sources:** Mirum Pharmaceuticals. **COI:** Stated, see full text article **Randomization:** Randomisation was performed via a computer-generated list by use of a stratified block design with a block size of 4. The randomisation sequence was prepared by an unmasked statistician not associated with the conduct of the clinical trial. Participants were assigned to treatment groups by use of an interactive response technology system. **Blinding:** All participants, investigators, and study personnel involved in the conduct of the study, including data management, were masked to treatment assignment **Dropout Rate/ITT-Analysis:**

with a protocol amendment on Nov 22, 2019; no participants with a history of other diseases associated with pruritus were enrolled), decompensated cirrhosis, possible malignant liver mass on imaging, or an alanine aminotransferase (ALT) or total serum bilirubin greater than 15 times the upper limit of normal (ULN).		0·1) with placebo, with a significant between-group difference of –1·1 (95% CI –1·8 to –0·3; p=0·0063). **Mean change from baseline in total serum bile acids** Least-squares mean change from baseline in total serum bile acids was –176 µmol/L (95% CI –257 to –94) for maralixibat versus 11 µmol/L (–58 to 80) for placebo, also representing a significant difference of –187 µmol/L (95% CI –293 to –80; p=0·0013). **<u>All-PFIC cohort</u>** **Mean change from baseline in morning ItchRO(Obs)** The difference in least-squares mean change from baseline in morning ItchRO(Obs) score in the maralixibat versus placebo groups was –1·2 (95% CI –1·7 to –0·7; p<0·0001), with a least-squares mean reduction of –1·8 (95% CI –2·2 to –1·4; p<0·0001) in the maralixibat group versus –0·6 (–1·0 to –0·2; p=0·0026) with placebo	Efficacy analyses were done in the intention-to-treat population (all those randomly assigned) and safety analyses were done in all participants who received at least one dose of study drug **Notes:**

		Mean change from baseline in total serum bile acids In the all-PFIC cohort, there was a significant difference in least-squares mean change from baseline in serum bile acid concentrations between groups (–160 µmol/L [–221 to –100]; p<0·0001; figure 2B), with a least-squares mean reduction of –157 µmol/L (–200 to –115; p<0·0001) for maralixibat versus an increase of 3 µmol/L (–42 to 48; p=0·90) for placebo. Similar reductions in serum bile acid concentrations and pruritus severity were observed in the subgroup composed of participants with FIC1, MDR3, TJP2, and MYO5B deficiencies. **Adverse events** **Full cohort** The most common adverse event was diarrhoea (27 [57%] of 47 patients on maralixibat vs nine	

		[20%] of 46 patients on placebo; all mild or moderate and mostly transient). The proportion of participants with severe treatmentemergent adverse events was similar between treatment groups (five (11%) participants with serious treatmentemergent adverse events in the maralixibat group (idiopathic pneumonia syndrome; blood bilirubin increased and cholelithiasis; pneumonia, urinary tract infection and constipation; cholestasis and cholangitis; and urinary tract infection) versus three (7%) (coagulopathy, vitamin K deficiency and seizure; accidental exposure to product; and viral gastroenteritis) in the placebo group). No treatment-related deaths occurred. **BSEP-cohort** Serious treatmentemergent adverse events: Maralixibat 3/21 (21%) vs. Placebo 1/17 (6%) **All-PFIC cohort**	

		Serious treatmentemergent adverse events: Maralixibat 3/33 (9%) vs. Placebo 3/31 (10%) **Author's Conclusion:** Maralixibat improved pruritus and predictors of native liver survival in PFIC (eg, serum bile acids). Maralixibat represents a non-surgical, pharmacological option to interrupt the enterohepatic circulation and improve the standard of care in patients with PFIC.	

NIH Quality Assessment Tool for Before-After (Pre-Post) Studies With No Control Group: *1 Bewertung(en)*

Thompson, Richard J. Interim results from an ongoing, open-label, single-arm trial of odevixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis. JHEP reports : innovation in hepatology. 5. . 2023			
Study type	**Study details/limitations**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a **Study type:** Open-label single-arm trial (data through 15 July 2020, interim analysis, extension study pf PEDIC 1)	**Countries:** USA, Australia, Belgium, Canada, France, Germany, Israel, Italy, Netherlands, Poland, Saudi-Arabia, Spain, Sweden, Turkey, UK **Centres:** / **Setting:** / **Funding sources:** This study was sponsored by Albireo Pharma, Inc. who had input into the study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication **Dropout rates:** 5 discontinuations (less than 10% drop-out rate) **Study limitations:** -openlabel study, with no comparator arm -some subgroups (e.g. those with PFIC3; patients in cohort 2 with available data at Week 24 of odevixibat treatment) were represented by small numbers of patients	**Total no. patients:** 69 **Patient characteristics:** Cohort 1: children from PEDFIC 1 (48 weeks of cumulative exposure) 1a: Odevixibat, 1b Placebo cohort 2 comprised new patients (any age) (24 weeks of treatment) **Inclusion criteria:** Eligible patients were enrolled into one of two cohorts. Cohort 1 comprised patients with PFIC1 or PFIC2 (aged 0.5–18 years) who completed the full 24-week treatment period in PEDFIC 1 or early rollovers. These patients had received either odevixibat (40 or 120 µg/kg per day) or placebo in PEDFIC1. Cohort 2 consisted of newly enrolled patients of any age with any PFIC type. One patient in cohort 2 had been previously treated with odevixibat in a phase II study approximately 3 years prior; all other patients in cohort 1B and cohort 2 were naive to odevixibat at the start of the study.	**Interventions:** Odevixibat 120 µg/kg per day

		Eligible patients were those with genetically confirmed PFIC, elevated serum bile acids (≥100 µmol/L), and significant pruritus (i.e. scratching or itching score ≥2 per caregiver/patient report [i.e. observer-reported outcome [ObsRO]/patient-reported outcome [PRO] based on PRUCISION scores; see Supplementary Materials & methods for details). **Exclusion criteria:** Those with known pathologic variations of the ABCB11 gene that resulted in complete absence of the BSEP protein were excluded.	
Notes:	National Institutes of Health (NIH) Quality Assessment Tool for before-after (pre-post) studies with no control group: 1 question were answered with 'no' and considered to be of high risk of bias (blinding) Overall risk of bias: Good **Author's conclusion:** The current study, called PEDFIC 2, suggested that odevixibat can improve the problematic signs and symptoms of progressive familial intrahepatic cholestasis and was generally safe for patients.		
Outcome Measures/results	**Outcome Measures** change from baseline to Weeks 22–24 in serum bile acids (sBAs), proportion of positive pruritus assessments (≥1-point drop from PEDFIC 2 baseline in pruritus on a 0–4 scale or score <−1) over the 24-week period. Safety monitoring included	**Results:** **Serum bile acids** For patients in cohort 1A, the mean (SE) change in serum bile acids from PEDFIC 1 baseline to Weeks 22–24 in PEDFIC 2 (n = 21) was -201 µmol/L (38 µmol/L), p <0.0001; 95% CI: -281 µmol/L, -121 µmol/L.	

	evaluating treatment-emergent adverse events (TEAEs)	For patients in cohort 1B and cohort 2 with available data at Weeks 22–24 (n = 11 and n = 5, respectively), mean (SE) changes from baseline in these patients were -144 µmol/L (49 µmol/L) and -104 µmol/L (39 µmol/L), respectively **Change in serum bile acids by PFIC type** **PFIC 1:** For patients in cohort 1A, the mean (SE) change in serum bile acids from PEDFIC 1 baseline to Weeks 22–24 in PEDFIC 2 (n = 5) was -27 µmol/L (14 µmol/L) For patients in cohort 1B with available data at Weeks 22–24 (n = 3) mean (SE) changes from baseline in these patients were -82 µmol/L (31 µmol/L). No data were available for cohort 2. **PFIC 2** For patients in cohort 1A, the mean (SE) change in serum bile acids from PEDFIC 1 baseline to Weeks 22–24 in PEDFIC 2 (n = 16) was - 15 µmol/L (15 µmol/L) For patients in cohort 1B and cohort 2 with available data at Weeks 22–24 (n = 8 and n = 4 respectively) mean (SE) changes from baseline in these patients were -167 µmol/ (65 µmol/) and -96 µmol/ (49 µmol/) respectively. **PFIC 3** For patients in cohort 2 with available data at Weeks 22–24 (n = 1) mean changes from baseline in these patients were -

		136 µmol/. No data were available for cohort 1a and 1b. **MYO5B deficiency** No data were available for Weeks 22–24. Change from baseline to week 12 was -45 µmol/ in cohort 2. No data were available für cohort 1a und 1b. **Pruritus** The mean (SE) proportion of positive (i.e. improved) pruritus assessments at the patient level during 24 weeks of treatment in PEDFIC 2 was 33% (7%) in cohort 1A (n = 26), 56% (11%) in cohort 1B (n = 11), and 62% (20%) in cohort 2 (n = 5). Additionally, mean (SE) change in monthly pruritus score (based on ObsRO assessments) from PEDFIC 1 baseline to Weeks 21–24 in PEDFIC 2 in cohort 1A patients (n = 26) was -1.6 (0.2); p <0.0001; 95% CI: -2.0, -1.1. **Pruritus by PFIC type** **PFIC 1** The mean (SE) proportion of positive (i.e. improved) pruritus assessments at the patient level during 24 weeks of treatment in PEDFIC 2 was 24% (10%) in cohort 1A (n = 7) and 15% (7%) in cohort 1B (n = 3). No data were available for cohort 2.

		PFIC2 The mean (SE) proportion of positive (i.e. improved) pruritus assessments at the patient level during 24 weeks of treatment in PEDFIC 2 was 36% (8%) in cohort 1A (n = 19) and 72% (10%) in cohort 1B (n = 8) and 41% (28%) in cohort 2 (n = 3). **PFIC3** The mean (SE) proportion of positive (i.e. improved) pruritus assessments at the patient level during 24 weeks of treatment in PEDFIC 2 was 94% in cohort 2 (n = 1). No data were available for cohorts 1a and 1b. **MYO5B deficiency** The mean (SE) proportion of positive (i.e. improved) pruritus assessments at the patient level during 24 weeks of treatment in PEDFIC 2 was 91% in cohort 2 (n = 1). No data were available for cohorts 1a and 1b. **Adverse events** 50 of 69 (72%) patients experienced at least one treatment-emergent AE (TEAE). Of these, 45 had mild or moderate TEAEs. The most commonly reported TEAEs in PEDFIC 2 at the data cut-off (occurring in ≥10% of patients overall) were upper respiratory tract infection (n = 14, 20%), pyrexia (n = 13, 19%), cough (n = 10 15%), increased blood bilirubin (n = 9,

		13%), and diarrhoea (n = 8, 12%). For patients with diarrhoea, all events were mild or moderate in severity. Six patients had diarrhoea events that were deemed unrelated or unlikely related to treatment, and two patients had events that were possibly or definitely related to treatment. Three (4%) patients discontinued as a result of a TEAE (none of which were considered related to odevixibat). Drug-related TEAEs were reported in 20 of 69 (29%) patients. Four of 69 (6%) patients experienced serious TEAEs, including three (16%) in cohort 1B and one (6%) in cohort 2. All serious AEs were assessed as unrelated to study treatment. No deaths occurred.

Schlüsselfrage: PICO 10

P: MDR3 deficiency / PFIC type 3
I: Therapy with ursodeoxycholic acid
#UCDA
C: no therapy
O: development of liver cirrhosis / biliary tract carcinoma / survival with native liver

Inhalt: *1 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Gonzales, Emmanuel 2023	n/a	retrospective cohort study

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: *1 Bewertung(en)*

Gonzales, Emmanuel. Outcomes of 38 patients with PFIC3: Impact of genotype and of response to ursodeoxycholic acid therapy. JHEP reports : innovation in hepatology. 5. . 2023			
Study type	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a **Study type:** retrospective cohort study	**Funding sources:** Declared. **Conflict of Interests:** Declared. **Randomization:** **Blinding:** **Dropout rates:**	**Total no. patients:** 38 patients with PFIC3 (21 males) **Recruiting Phase:** between 1986 and 2021 **Inclusion criteria:** - patients with two disease-causing variations in the ABCB4 gene **Exclusion criteria:**	**Interventions:** UDCA treatment median duration of follow-up was 14.6 years (range 1.7–33.7) **Comparison:** positive response to UDCA treatment - normalization of serum alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase activities, and of total and conjugated bilirubin values when available, within 6 to 12 months after starting UDCA partial response to UDCA treatment - reduction in liver enzymes without reaching normal values negative response to UDCA treatment - no improvement
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies 6 /9 stars. Downgrade due to 0 stars in comparability domain. **Author's conclusion:** Patients carrying at least one missense variation, with positive canalicular expression of MDR3 and a biliary		

	phospholipid level over 6.9% of total biliary lipid levels were more likely to respond to UDCA and to exhibit prolonged NLS.	
Outcome Measures/results	**Primary** - fibrosis score and activity score according to Metavir; presence of ductular proliferation, ductular plug, giant cell transformation, hepatocellular & canalicular cholestasis) - ABCB4 genotypes (severe, moderate, or mild) - assessment of response to UDCA (serum alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase activities, bilirubin values) **Secondary**	**Results:** UDCA therapy initiated in 31 patients - 16 patients (52%) showed positive response - 5 patients (16%) showed partial response - 10 patients (32%) showed negative response (no response) - 4 patients treatment discontinuation that resulted in worsening serum liver tests, improved again after restarting UDCA **Cirrhosis** - present in 48% (10/21) patients who responded to UDCA (positive or partial), compared to 100% (10/10) patients with negative response ($p = 0.0015$) - UDCA started in 23 patients without cirrhosis, progression to cirrhosis in 100%(8/8), 25%(1/4) and 27% (3/11) of those with a negative, a partial and a positive response to UDCA **Liver transplantion** - all patients (10/10) with negative response to UDCA, compared to 5% (1/21) patients with response to UDCA ($p < 0.0001$) **Cirrhosis free and native liver survival** - not significantly different between partial or positive response to UDCA ($p = 0.0559$ and $p = 0.3173$) **no UDCA treatment** - 100% (7/7) patients without UDCA treatment presented with cirrhosis and underwent LT

Schlüsselfrage: PICO 12

P: Bile acid synthesis defects
congenital bile acid synthesis defect
I: Therapy with primary bile acids
#cholic acid, chenodeoxycholic acid
C: ursodeoxycholic acid
or no therapy (control)
O: Hyperbilirubinemia
Jaundice

Inhalt: *1 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Suzuki, Mitsuyoshi 2024	n/a	Phase 3 open label single arm study

NIH Quality Assessment Tool for Before-After (Pre-Post) Studies With No Control Group: *1 Bewertung(en)*

Suzuki, Mitsuyoshi. Efficacy and safety of switching therapy from chenodeoxycholic acid to cholic acid in Japanese patients with bile acid synthesis disorders. Molecular genetics and metabolism reports. 41. . 2024			
Study type	**Study details/limitations**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a **Study type:** Phase 3 open label single arm study	**Countries:** Japan **Centres:** / **Setting:** / **Funding sources:** RegMed Company, Ltd., Tokyo, Japan, and THERAVIA SAS, France, funded this study and provided the design, study conduct, analysis, and financial support for this analysis. No honoraria or payments were made for authorship. **Dropout rates:** / **Study limitations:**	**Total no. patients:** 4 **Patient characteristics:** Four Japanese patients diagnosed with BASD, including two with 3β-hydroxy-Δ5 -C27-steroid dehydrogenase/isomerase (HSD3B7) deficiency and two with Δ4 –3-oxosteroid 5β-reductase (SRD5B1) deficiency **Inclusion criteria:** BASD patients **Exclusion criteria:** The study did not define any specific exclusion criteria	**Interventions:** The patients had received chenodeoxycholic acid (CDCA) treatment but were switched to cholic acid treatment (once or twice per day; usual initial dose was 5–15 mg/kg/day, which was determined by the investigator or sub-investigator based on the levels of intermediate metabolites of bile acids in serum or urine, laboratory values, and the patient's systemic condition)
Notes:	National Institutes of Health (NIH) Quality Assessment Tool for before-after (pre-post) studies with no control group: Overall risk of bias: Poor (Selection criteria not reported, unclear if included patients were representative, small sample size, blinding not reported)		

	Author's conclusion: CA treatment over 74 weeks resulted in favorable efficacy and safety outcomes in Japanese patients with BASD, consistent with previous studies. These results support the utility of CA as a therapeutic option for Japanese patients with BASD.	
Outcome Measures/results	**Outcome Measures** Serum and urinary levels of bile acids and serum liver-related biomarkers (alanine aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST], direct bilirubin [D-Bil], prothrombin time [PT], and 25-hydroxyvitamin D [25OHD]), adverse events	**Results:** **Adverse events** Treatment-emergent adverse events (TEAEs) occurred in all patients (20 events in total), and the most common TEAEs in the overall population were nasopharyngitis and seasonal allergies (both occurring in 50 % of patients). The investigator considered the majority of TEAEs to be unrelated to the study treatment. Hypocalcemia as a TEAE occurred in one patient (P1), which was considered as possibly being related to treatment. There were no TEAEs or SAEs for which the study drug had to be discontinued or withdrawn, or a procedure involving the addition of significant concomitant therapy had to be performed.

Schlüsselfrage: PICO 14

P: Patients with GCS / PFIC
Screening for hepatobiliary malignancies #HCC, CCA
I: Structured Surveillance
(AFP / ultrasound elective, on regular basis)
C: No Structured Surveillance
O: Malignancy: Diagnosis (timepoint of) and outcome

Inhalt: *1 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Kavallar, Anna Maria 2023	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: 1 critical flaws (items 15), 4 non-critical flaws (items 3, 7, 10, 14) Overall quality of evidence: LOW	Systematic Review and META-Analysis

AMSTAR 2: Systematic Reviews: *1 Bewertung(en)*

Kavallar, Anna Maria. Management and outcomes after liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis: A systematic review and meta-analysis. Hepatology communications. 7. . 2023			
Overall confidence/Study Types	**P - I - C**	**Outcomes/Results**	**Literature References**
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: 1 critical flaws (items 15), 4 non-critical flaws (items 3, 7, 10, 14) Overall quality of evidence: LOW **Study type:** Systematic Review and META-Analysis **Databases:** Pubmed, Scopus, Web of Science **Search period:** up to March 2023 **Inclusion Criteria:** - diagnosis of PFIC1-4 based on clinical and/or genetic criteria and having received liver transplantation (LT) - Observational studies, case series, and case reports **Exclusion Criteria:**	**Population:** patients with PFIC 1-4 and LT **Intervention:** **Comparison:**	**Primary:** - pre-LT measures (eg, age, sex, age at diagnosis, genotype, SBD, and extrahepatic manifestations) - LT-specific data (eg, indication, age at LT, type of graft, and SBD at LT) - Post-LT outcome measures were overall survival, graft survival, and event-free graft survival (eg, occurrence of subtype-specific complications: diarrhea and/or steatosis for PFIC1, AIBD for PFIC2, and rejection) **Secondary:** Associations with parameters (genotype, graft type, age at LT (younger or older than 5 y), year of LT (before or after 2010), preexisting diarrhea, graft rejection, steroid treatment, and immunosuppressive regimen) on event-free graft survival **Results:** **HCC** - *PFIC2*: 3.6% (12/252) of patients - *PFIC3*: 1.9% (2/105) of patients	see publication

- Publications by the Natural Course and Prognosis of PFIC and Effect of Biliary Diversion (NAPPED) consortium - Less frequent or well established PFIC subtypes (eg, nuclear receptor subfamily 1 group H, myosin Vb (MYO5B), kinesin family member 12 (KIF12), lipolysis stimulated lipoprotein receptor, ubiquitin-specific peptidase 53, and WD repeat domain 83 opposite strand gene)		- *PFIC4*: 13.8% (4/29) of patients **Author's Conclusion:** Fifty percent of PFIC1 patients develop diarrhea and steatosis after LT. Biliary diversion can protect the graft from injury. PFIC2 patients with BSEP2 and BSEP3 genotypes are at significant risk of developing AIBD, and rituximab-based treatment regimens effectively improve AIBD. PFIC3 patients have no PFIC-specific complications following LT. PFIC4 patients have a high rate of HCC at the time of LT	
Methodical Notes			
Summary of Findings Result:			

Schlüsselfrage: PICO 15

P: Patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy
#ICP
I: Therapy with ursodeoxycholic acid
#UDCA
C: No therapy with ursodeoxycholic acid
O: itch, Perinatal outcome

Inhalt: *3 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Eyisoy, Ömer Gökhan 2024	n/a	case-control study
Guerra, Manuel 2024	n/a	prospective observational case–control study
Vural Y?lmaz, Zehra 2024	n/a	prospective cohort study

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Case Control: *2 Bewertung(en)*

Eyisoy, Ömer Gökhan. Effect of Maternal Ursodeoxycholic Acid Treatment on Fetal Atrioventricular Conduction in Patients with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Fetal diagnosis and therapy. 51. . 2024			
Study type	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a **Study type:** case-control study	**Funding sources:** This study was not supported by any sponsor or funder. **Conflict of Interests:** The authors have no conflicts of interest to declare. **Randomization:** NS **Blinding:** All measurements were performed by a single experienced perinatologist blinded to the study groups. **Dropout rates:** NS	**Total no. patients:** (90) 42 women with ICP and 48 healthy women **Patient characteristics:** May 2021 to June 2023 **Inclusion criteria:** - patients diagnosed with ICP (elevated fasting serum TBA concentrations > 10 µmol/L, symptoms of pruritus) **Exclusion criteria:** - Patients with known hepatobiliary disease, autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus or Sjogren's syndrome, diabetes mellitus, or renal disease - Pregnancies with multiple fetuses, known fetal anomalies, or pregnancy complications such as hypertensive disorders, fetal growth restriction, and gestational diabetes - stopped taking UDCA before 1 week due to delivery or other reasons	**Interventions:** in ICP patients: UDCA 10-15 mg/kg/day until delivery (adjusted according to clinical and biochemical parameters) **Comparison:** healthy patients: no treatment ICO patients: pre-post UDCA treatment

Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Case control studies: 7 /9 stars. Downgrade due to 0 stars in comparability domain. **Author's conclusion:** Despite the limitations, fetal mechanical PR interval increases in ICP patients in correlation with maternal TBA concentration. Treatment with UDCA may have positive effects on the fetal AV conduction system, especially in patients with severe ICP. Further studies are suggested in larger patient populations with higher bile acid levels.	
Outcome Measures/results	**Primary** - fetal atrioventricular conduction (fetal PR interval) **Secondary**	**Results:** **ICP vs. healthy** - gestational age at birth was lower than in the control group (37.04 ± 1.35 vs. 38.32 ± 1.27, p < 0.001) - similar in terms of birth weights, rate of meconium-stained amniotic fluid, and neonatal intensive care unit admission (p > 0.05) - no fetal death - significantly longer fetal PR interval in ICP group before UDCA treatment vs. control group (123.21 ± 8.54 vs. 115.13 ± 5.95 ms, p < 0.001) - significantly longer fetal PR intervals in ICP group after UDCA treatment vs. control group (120.98 ± 6.70 ms vs. 115.13 ± 5.95, p < 0.001) **ICP pre-post** - decrease in fetal PR interval between ICP patients before UDCA vs. after UDCA treatment, although non-significant (123.21 ms ± 8.54 ms vs. 120.98 ms ± 6.70 ms, p = 0.095) - in patients with severe ICP (TBA > 40 mmol/L, n=10), a significant decrease in the fetal PR interval was observed after treatment with UDCA (127.5 ms [IQR, 118.0–134.75] before vs. 122 ms [IQR, 109.5–126.5] after, p = 0.037)

Guerra, Manuel. Fetal PR Interval in Pregnancies with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Case-Control Study. American journal of perinatology. 41. . 2024			
Study type	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a **Study type:** prospective observational case–control study	**Funding sources:** One member of the European Reference Network on Rare Congenital Malformations and Rare Intellectual Disability (ERN-ITHACA [EU Framework Partnership Agreement ID: 3HP-HP-FPA ERN-012016/739516]). **Conflict of Interests:** None declared **Randomization:** NS **Blinding:** A single-blinded operator assessed the fetal hearts in the absence of fetal and/or breathing movements. **Dropout rates:** NS	**Total no. patients:** 182 (110 cases and 72 controls) **Patient characteristics:** April 2018 to October 2020 **Inclusion criteria:** - maternal age of 18 years or older with a diagnosis of ICP during pregnancy for the cases (ICP was defined as palmoplantar pruritus that is primarily nocturnal for more than 1 week associated with total levels of bile acids above 10 µmol/L) and absence of ICP symptoms for the controls (pregnancies scheduled for induction or elective cesarean section between 38 and 40 weeks of gestation according to current protocols) **Exclusion criteria:** - twin or multiple pregnancies, fetal malformations, fetal growth restriction, maternal viral infection altering maternal hepatic function, drug treatment affecting maternal liver function or fetal cardiac function, fetal structural cardiac anomalies or	**Interventions:** patients diagnosed with ICP: UDCA (15 mg/kg/day) **Comparison:** cases vs. control pre-post intervention in cases

		arrhythmia, and the presence of anti-Ro or anti-La antibodies	
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Case control studies: 6 /9 stars. Downgrade due to 0 stars in comparability domain. **Author's conclusion:** Our study confirms that PR interval is longer in fetuses of women with ICP. Even more interestingly, the findings of our study show that PR interval is significantly correlated with bile acid levels. In addition, administration of UDCA reduced PR interval significantly.		
Outcome Measures/results	**Primary** - fetal PR interval (time between the beginning of the atrial contraction (a-wave) and the beginning of the ventricular contraction (v-wave)) **Secondary** - bile acids from maternal plasma	**Results:** **PR Interval ICP vs. control** - significantly longer in fetuses of women with ICP (122 ms; IQR, 111–134) as compared with controls (102 ms; IQR, 98-106; p<0.001) **PR Interval pre-post UDCA treatment** - Median PR interval decreased significantly following UDCA administration (134 ms in cases [IQR, 114–144] vs. 118 ms in controls [IQR, 111–132], p = 0.004)	

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: *1 Bewertung(en)*

Vural Y?lmaz, Zehra. The effect of intrahepatic cholestasis of pregnancy and ursodeoxycholic acid treatment on Doppler parameters of fetal and maternal circulation. Ginekologia polska. 95. . 2024			
Study type	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a **Study type:** prospective cohort study	**Funding sources:** None. **Conflict of Interests:** Authors declare no conflict of interest. **Randomization:** NS **Blinding:** NS **Dropout rates:** NS	**Total no. patients:** 60 pregnant women (30 with ICP, 30 healthy) **Recruiting Phase:** September 2022 to February 2023 **Inclusion criteria:** Pregnant women with a diagnosis of ICP and consecutive pregnant women without disease during the same period **Exclusion criteria:** - Pregnant women with other causes of liver disease - Pregnant women with chronic systemic disease, multiple gestation and fetuses with malformation or diagnosis of intrauterine growth retardation (defined as estimated fetal weight < 10th percentile and/or abdominal circumference < 10th percentile) and pregnant women with obstetric complications (e.g., preeclampsia, premature rupture of membranes, gestational diabetes mellitus)	**Interventions:** UDCA treatment in women with ICP (2 × 300 mg daily) **Comparison:** women with ICP vs. healthy pre-post UDCA treatment

Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 7 /9 stars. Downgrade due to 0 stars in comparability domain. **Author's conclusion:** We found that Doppler results were similar in the ICP group and healthy group so it is not useful in monitoring fetal health in pregnant with ICP. We also showed that UDCA treatment had no effect on these parameters in the short term. However further multicenter prospective studies with larger patient series are needed to evaluate fetomaternal circulation in ICP disease and the effect of UDCA treatment in both short and long term on fetomaternal Doppler parameters in pregnant with ICP to confirm our results.	
Outcome Measures/results	**Primary** Doppler Measurements - systole/diastole (S/D) ratio, pulsatility index (PI), and resistance index (RI) were measured for UA, right and left UtAs, MCA and peak systolic velocity (PSV) for MCA **Secondary**	**Results:** - no statistically significant difference in the S/D ratio, PI and RI values of the UA, MCA and right and left UtAs Doppler between pregnant women with ICP and the control group - CPR values were also similar between the groups - no significant difference in Doppler findings for the ICP group before and after treatment with UDCA

Schlüsselfrage: PICO 17

P: Patients with indication for surgical biliary diversion
I: Nasobiliary tube prior to surgery
C: No nasobiliary tube prior to surgery
O: Is the effect of a nasobiliary tube predictive for the effect of surgical biliary diversion?

Inhalt: *1 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Pfister, Eva-Doreen 2023	n/a	Retrospective cohort study

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: *1 Bewertung(en)*

Pfister, Eva-Doreen. Native liver survival in bile salt export pump deficiency: results of a retrospective cohort study. Hepatology communications. 7. . 2023			
Study type	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a **Study type:** Retrospective cohort study	**Funding sources:** This collaborative research study was supported by Mirum Pharmaceuticals, Inc. and Shire Pharmaceuticals. **Conflict of Interests:** Ulrich Baumann is a consultant for, advises for, is on the speakers' bureau, and received grants from Mirum Pharmaceuticals and Albireo Pharmaceuticals. He consults for, advises, and received grants from Alexion. He consults for and advises Vivet Pharma and Nestle. Eva-Doreen Pfister is on the speakers' bureau and received grants from Mirum Pharma. She advises, is on the speakers' bureau, and received grants from Albireo and Alexion Pharma. She advises Univar Pharma. Amelie Stalke received grants from BMBF. Verena Keitel-Anselmino advises Astra Zeneca; she is on the speakers' bureau of Albireo, Falk, Abbvie, Gilead, CSL Behring, and Sanofi. The remaining authors have no conflicts to report.	**Total no. patients:** 48 patients with PFIC2. 18 patients received PEBD surgery **Recruiting Phase:** 1980 until October 2020. **Inclusion criteria:** all patients treated at our institution by medical or surgical intervention since 1980 with a documented pathogenic ABCB11 genotype, as determined by biallelic ABCB11 variants classified as likely pathogenic (class 4) or pathogenic (class 5). according to the guidelines of the American College of Medical Genetics and Genomics. **Exclusion criteria:** pathogenic FIC1, TJP2, NR1H4, or MYO5B variants, as well as patients with only a monoallelic pathogenic variant or variants of unknown significance (class 3) in the ABCB11 gene, were excluded	**Interventions:** Biliary diversion surgery (17 of those 18 primarily as PEBD) **Comparison:** Pre-Post comparison

	Randomization: / **Blinding:** / **Dropout rates:** /		
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 6 /9 stars. Downgrade due to 0 stars in comparability domain (pre-post comparison, no adjustment of confounding factors) **Author's conclusion:** Serum bile acid levels are an early predictor of treatment response and might serve as the gold standard in the evaluation of novel therapies including IBAT.		
Outcome Measures/results	**Primary** Bile acids, pruritus, survival with native liver **Secondary**	**Results:** **Serum bile acids** After PEBD, sBA decreased immediately postoperatively. In patients surviving long term with their native liver, sBA remained within the normal range. In 2 patients with stoma-associated complications, sBAs spiked to > 300 µmol/l in parallel with the recurrence of pruritus and returned to normal after surgical revision. **Pruritus** Exactly 50% of all biliary diversions led to excellent long-term results with normal liver function, no cholestasis, and no residual pruritus.	

		Liver transplantation 9 patients (50%) underwent LTx after PEBD. Out of these, 5 patients were transplanted within the first 25 postoperative months with persistent uncontrolled pruritus, and elevated serum bile acid (sBAs). Two patients were transplanted after 7 and 14 years, respectively, 1 with intermittent severe itching episodes and 1 with a marked reduction in quality of life. sBAs in these patients was 40–817 μmol/l (median 273) 3 months or later after PEBD. Two patients had normalized sBAs following PEBD in childhood and maintained normal liver function well into adulthood; however, they became intolerant of the persistent stoma for social reasons

Schlüsselfrage: PICO 18

P: Patients with PFIC / AGS
I: External biliary diversion
C: Internal biliary diversion
O: itch, Serum bile acids, survival with native liver

Inhalt: *3 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Nasr El-Din, Hadeer Mohamed 2023	n/a	Prospective cohort study
Pfister, Eva-Doreen 2023	n/a	Retrospective cohort study
Sahloul, Abdulla 2023	n/a	Retrospective cohort study

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: *3 Bewertung(en)*

Nasr El-Din, Hadeer Mohamed. Evaluation of Clinical Outcomes in Children with Intrahepatic Cholestasis Postpartial External Biliary Diversion: A Single-Center Experience. Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons. 28. . 2023			
Study type	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a **Study type:** Prospective cohort study	**Funding sources:** None. **Conflict of Interests:** None. **Randomization:** / **Blinding:** / **Dropout rates:** /	**Total no. patients:** 7 (PFIC n = 5, AGS n = 2) **Recruiting Phase:** July 2019 to July 2021 **Inclusion criteria:** children diagnosed clinically with PFIC or AGS whose ages were over 1 year and met the indications of surgery. PEBD indications included complaining from severe intractable pruritus, not responding to medical treatment, growth failure, and nutritional deficiencies **Exclusion criteria:** Children with severe hepatic impairment or pruritus secondary to skin diseases were excluded from this study.	**Interventions:** partial external biliary diversion (PEBD) procedure **Comparison:** pre-post comparison
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 6 /9 stars. Downgrade due 0 stars in comparability domain (Pre-Post comparison, no adjustment of confounding factors) **Author's conclusion:** EBD procedure could be considered as an effective and safe treatment options for intractable pruritus in patients with PFIC or AGS, providing preserved synthetic liver functions.		

Outcome Measures/results	**Primary** clinical improvement indexed by the 5D pruritus score and the PedsQLTM, along with the bile salt level assessment. **Secondary** growth improvement monitored by weight and height pre- and postoperative	**Results:** Follow-up period ranged from 3 to 12 months with a mean of 6 months. **Pruritus** All the enrolled patients witnessed the improvement of pruritus, decrease of their 5-D score significantly from 24 (range: 23–25) preoperative to 5 (range: 5–7) throughout the postoperative follow up time ($P < 0.001$). None of our patients required a pruritus medication postoperatively. **Bile acids** The bile salt level decreased significantly from 154 umol/dl (range: 29.5–216) to 80 umol/dl (range: 14–104) postoperatively ($P = 0.013$). A nonsignificant change occurred in the hemoglobin, platelet, PC, INR, ALT, AST, GGT, ALP, albumin and cholesterol levels through the follow up period, along with nonsignificant decrease in both total and direct bilirubin. **Health-related quality of life** Likewise, the sleep pattern of all patients and their parents improved, and all of the patients resumed their daily activities. Consequently, the HRQL for all patients was significantly improved through time with $P = 0.003$ over an average of 6 months follow up and $P < 0.001$ after a year **Weight and height** On follow up, there was an improvement of the Z-Score of both weight and height in 86 % of our cohort, only one patient who did not achieve a noticeable growth improvement. Z-Score Median of weight and height changed from −4.7 to −1.16, and −4.18 to −2.3, respectively.

		Adverse events Intraoperative complications were not accounted for any of our patients. Considering the early postoperative complications, none of our patients experienced surgical site infection or anastomotic leak. Moreover, none of them experienced complications in the form of dehydration, cholangitis, adhesive intestinal obstruction, or skin macerations around the stoma. However, only one patient developed stoma prolapse and bleeding that was corrected surgically by stoma refashioning

Pfister, Eva-Doreen. Native liver survival in bile salt export pump deficiency: results of a retrospective cohort study. Hepatology communications. 7. . 2023			
Study type	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a **Study type:** Retrospective cohort study	**Funding sources:** This collaborative research study was supported by Mirum Pharmaceuticals, Inc. and Shire Pharmaceuticals. **Conflict of Interests:** Ulrich Baumann is a consultant for, advises for, is on the speakers' bureau, and received grants from Mirum Pharmaceuticals and Albireo Pharmaceuticals. He consults for, advises, and received grants from Alexion. He consults for and advises Vivet Pharma and Nestle. Eva-Doreen Pfister is on the speakers' bureau and received grants from	**Total no. patients:** 48 patients with PFIC2. 18 patients received PEBD surgery **Recruiting Phase:** 1980 until October 2020. **Inclusion criteria:** all patients treated at our institution by medical or surgical intervention since 1980 with a documented pathogenic ABCB11 genotype, as determined by biallelic ABCB11 variants classified as likely pathogenic (class 4) or pathogenic (class 5). according to the guidelines of	**Interventions:** Biliary diversion surgery (17 of those 18 primarily as PEBD) **Comparison:** Pre-Post comparison

	Mirum Pharma. She advises, is on the speakers' bureau, and received grants from Albireo and Alexion Pharma. She advises Univar Pharma. Amelie Stalke received grants from BMBF. Verena Keitel-Anselmino advises Astra Zeneca; she is on the speakers' bureau of Albireo, Falk, Abbvie, Gilead, CSL Behring, and Sanofi. The remaining authors have no conflicts to report. **Randomization:** / **Blinding:** / **Dropout rates:** /	the American College of Medical Genetics and Genomics. **Exclusion criteria:** pathogenic FIC1, TJP2, NR1H4, or MYO5B variants, as well as patients with only a monoallelic pathogenic variant or variants of unknown significance (class 3) in the ABCB11 gene, were excluded	
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 6 /9 stars. Downgrade due to 0 stars in comparability domain (pre-post comparison, no adjustment of confounding factors) **Author's conclusion:** Serum bile acid levels are an early predictor of treatment response and might serve as the gold standard in the evaluation of novel therapies including IBAT.		
Outcome Measures/results	**Primary** Bile acids, pruritus, survival with native liver **Secondary**	**Results:** **Serum bile acids** After PEBD, sBA decreased immediately postoperatively. In patients surviving long term with their native liver, sBA remained	

		within the normal range. In 2 patients with stoma-associated complications, sBAs spiked to > 300 µmol/l in parallel with the recurrence of pruritus and returned to normal after surgical revision. **Pruritus** Exactly 50% of all biliary diversions led to excellent long-term results with normal liver function, no cholestasis, and no residual pruritus. **Liver transplantation** 9 patients (50%) underwent LTx after PEBD. Out of these, 5 patients were transplanted within the first 25 postoperative months with persistent uncontrolled pruritus, and elevated serum bile acid (sBAs). Two patients were transplanted after 7 and 14 years, respectively, 1 with intermittent severe itching episodes and 1 with a marked reduction in quality of life. sBAs in these patients was 40–817 µmol/l (median 273) 3 months or later after PEBD. Two patients had normalized sBAs following PEBD in childhood and maintained normal liver function well into adulthood; however, they became intolerant of the persistent stoma for social reasons

Sahloul, Abdulla. Progressive familial intrahepatic cholestasis-outcome and time to transplant after biliary diversion according to genetic subtypes. Frontiers in surgery. 10. . 2023			
Study type	**Methodical Notes**	**Patient characteristics**	**Interventions**
Evidence level: n/a **Study type:**	**Funding sources:**	**Total no. patients:** 13 (PFIC 1, n = 6 and 2, n = 7).	**Interventions:** Biliary diversion (partial external biliary

Retrospective cohort study	**Conflict of Interests:** **Randomization:** **Blinding:** **Dropout rates:**	**Recruiting Phase:** between 1993 and 2022 **Inclusion criteria:** For all children with PFIC treated at our hospital between 1993 and 2022, we collected clinical and social data, time of presentation, treatment, and time to transplant with or without biliary diversion procedures Those children without signs of advanced fibrosis or cirrhosis on liver histology and persistent pruritus despite medical therapy were evaluated for BD. **Exclusion criteria:** Not stated	diversion) **Comparison:** Pre-Post comparison
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 6 /9 stars. Downgrade due to 0 stars in comparability domain (Pre-Post comparison, no adjustment of confounders) **Author's conclusion:** In our cohort, biliary diversion was effective in decreasing bile acids, cholesterol levels as well as triglycerides in the serum only in children with PFIC 1 but not PFIC 2. On an individual case level, a decrease in BA following BD predicted the need for liver transplantation.		
Outcome Measures/results	**Primary** **Secondary**	**Results:** **Bile acids** <u>PFIC 1</u> After biliary diversion, children with PFIC 1 experienced a dramatic decrease in bile acid levels from 173.4 ± 88.19 (range 59.6–261 µmol/L) preoperatively to 72.84 ± 71.66 (range 0.4–308.7 µmol/L) postoperatively, p = 0.0002. Subsequently, there was both an improvement of liver function and clinical symptoms. <u>PFIC 2</u> The bile acid values of the children with PFIC 2 remained without change after the	

		biliary diversion. The bile acid values for PFIC 2 were 216.1 ± 95 (range 8.6–528.0 μmol/L) preoperatively and 223.7 ± 111.7 (range 2.1–596.4 μmol/L) postoperatively **Bilirubin** PFIC 1 No change in PFIC1. No improvement in the postoperative values of either total bilirubin [7.12 ± 7.25 (range 0.2–31.2 mg/dl)] nor direct bilirubin [7.42 ± 9.36 (range 0.1–28.6 mg/dl)] in PFIC 1. The preoperative value of total bilirubin was 6.04 ± 3.03 (range 1–18 mg/dl) and of direct bilirubin was 7.64 ± 10.72 (range 0.6–44 mg/dl) PFIC2 The concentration of bilirubin in children with PFIC 2 increased after biliary diversion. Total bilirubin values in children with PFIC 2 increased from 1.77 ± 1.16 (range 0.1–8.5 mg/dl) preoperatively to 8.75 ± 5.98 (range 0.1–24.0 mg/dl) postoperatively $p < 0.0001$, the values of direct bilirubin increased from 1.13 ± 0.68 (range 0.1–7.7 mg/dl) preoperatively to 5.97 ± 5.21 (range 0.1–19.7 mg/dl). **ALP** The alkaline phosphatase values did not normalize after biliary diversion in either group (PFIC 1 and 2). **Native liver survival** PFIC 1 Of the 10 children who had PFIC 1, 5 (50%) had liver transplantation. Six (60%) of these children had undergone biliary diversion, and 3 children in that group needed liver transplantation. One child had a closure of the stoma as a teenager due to psychological problems. However, liver function deteriorated, and liver transplantation became necessary due to liver dysfunction and increasing cholestasis. Liver transplantation was needed in 50% of children with PFIC 1 who had not received biliary diversion.

		PFIC 2 Of the 20 children who had PFIC 2, 13 (65%) had liver transplantation. Seven (35%) of these children had undergone biliary diversion, and liver transplantation was required in 4 (57%) of children with PFIC 2 after the biliary diversion. One patient died before the liver transplant. Overall, liver transplantation was performed in 5 children with PFIC 1 (average time: 6.6 years) and 13 children with PFIC 2 (average time: 4.62 years). The period between BD and LTx was significantly longer in children with PFIC 1 than in PFIC 2. For those 10 children, in which both pre- and postoperative bile acid levels were available for comparison and who underwent BD, we found that a drop of bile acid levels below the age-adjusted reference range strongly correlated with native liver survival, independently of the subtype. Rather, of the 7 children whose bile acids levels did not reliably and persistently drop below the reference range, 5 (71,4%) went on to undergo liver transplant.

5. Evidenzbericht Version 3.0

Inhaltsverzeichnis

1. PICO-Fragen 443
2. Systematische Recherche: Übersichtsarbeiten 446
3. Systematische Recherche: Einzelstudien 451
4. Summary of findings Tabellen 498
5. Evidenztabellen 721

1. PICO-Fragen

Suchen	Patient	Intervention	Comparator	Outcome
1 AG 5.1 *PMID 34182185*	Alagille syndrome	IBAT inhibitor (incl. Comparison of Different dosing strategies) #IBAT, maralixibat, odevixibat	Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine **OR PLACEBO**	Itch Serum bile acids
2 AG 5.2	Alagille Syndrome	Living donor liver transplant	Deceased donor (cadaveric) liver transplant	survival of transplant
3 AG 5.3a *PMID 34182185* *PMID 35780807*	FIC1 deficiency / PFIC type 1 - all patients	IBAT inhibitor (incl. Comparison of Different dosing strategies) #IBAT, maralixibat, odevixibat	Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine OR PLACEBO	Itch Serum bile acids
4 AG 5.3b	FIC1 deficiency / PFIC type 1 - all patients	Surgical biliary diversion	Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine	Itch Serum bile acids survival with native liver
5 AG 5.3c	FIC1 deficiency / PFIC type 1 - all patients	IBAT inhibitor (incl. Comparison of Different dosing strategies) #IBAT, maralixibat, odevixibat	Surgical biliary diversion	Itch Serum bile acids survival with native liver
6 AG 5.3d	FIC1 deficiency / PFIC type 1 - adult patients with periodic course #BRIC, FIC1, periodic	Nasobiliary drainage / tube	Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine	Itch Serum bile acids

7 AG 5.6a *PMID 34182185*	BSEP deficiency / PFIC type 2	IBAT inhibitor (incl. Comparison of Different dosing strategies) #IBAT, maralixibat, odevixibat	Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine OR PLACEBO	Itch Serum bile acids
8 AG 5.6b	BSEP deficiency / PFIC type 2	Surgical biliary diversion	Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine	Itch Serum bile acids survival with native liver
9 AG 5.6c *PMID 32601135* *PMID 35780807*	BSEP deficiency / PFIC type 2	IBAT inhibitor (incl. Comparison of Different dosing strategies) #IBAT, maralixibat, odevixibat	Surgical biliary diversion	Itch Serum bile acids survival with native liver
10 AG 5.7	MDR3 deficiency / PFIC type 3	Therapy with ursodeoxycholic acid #UCDA	no therapy	development of liver cirrhosis / biliary tract carcinoma / survival with native liver
11 AG 5.8	MDR3 deficiency / PFIC type 3 / Low phospholipid associated cholestasis # LPAC	Therapy with ursodeoxycholic acid	no therapy	Gall stones # bile stones
12 AG 5.9	Bile acid synthesis defects # congenital bile acid synthesis defect	Therapy with primary bile acids #cholic acid, chenodeoxycholic acid	ursodeoxycholic acid or no therapy (control)	Hyperbilirubinemia # Jaundice
13 AG 3.1	Patient with PFIC	Genotype-Phenotype correlation #ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4, MYO5B		Phenotype: cholestasis morbidity

				Mortality malignoma
14 AG 3/4	Patients with GCS / PFIC Screening for hepatobiliary malignancies #HCC, CCA	Structured Surveillance (AFP / ultrasound elective, on regular basis)	No Structured Surveillance	Malignancy: Diagnosis (timepoint of) and outcome
15 AG 3/5 - ICP	Patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy #ICP	Therapy with ursodeoxycholic acid #UDCA	No therapy with ursodeoxycholic acid	itch Perinatal outcome
16 AG 4	Patient with GCS # Alagille, PFIC, Bile acid synthesis defects	Diagnostic evaluation with Elastography #Shearwave Elastography, Fibroscan, transient elastography	Transaminases Other non-invasive fibrosis measurements	Diagnostic accuracy in the detection of fibrosis or cirrhosis
17 AG 5 *PMID 32291498*	Patients with indication for surgical biliary diversion	Nasobiliary tube prior to surgery	No nasobiliary tube prior to surgery	Is the effect of a nasobiliary tube predictive for the effect of surgical biliary diversion?
18 AG 5	Patients with PFIC / AGS	External biliary diversion	Internal biliary diversion	itch Serum bile acids survival with native liver
19 AG 5	Patient with GCS and biliary diversion or biliary drainage (stoma) surgery	Stoma removal & IBAT Therapy	No stoma removal	itch Serum bile acids survival with native liver

2. Systematische Recherche: Übersichtsarbeiten

Gemeinsame Recherche für alle PICO-Fragen

Recherche PubMed (22.03.2023)

#	Suchbegriffe	Treffer
#1	**Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1 [Supplementary Concept]** OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1[tiab] OR FIC1[tiab] OR Cholestasis, fatal intrahepatic[tiab] OR Byler's disease[tiab] OR PFIC1 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR FIC1 deficiency[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab] OR Byler disease[tiab] OR Summerskill syndrome[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 1[tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 1[tiab] OR PFIC 1[tiab] OR PFIC1[tiab]	848
#2	**"Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2" [Supplementary Concept]** OR "Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2"[tiab] OR PFIC2 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 2[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 2[tiab] OR Benign recurrent intrahepatic cholestasis 2 [tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 2[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 2[tiab] OR PFIC2[tiab] OR PFIC 2[tiab] OR progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab]	712
#3	**"Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3" [Supplementary Concept]** OR "Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3"[tiab] OR MDR3 Deficiency[tiab] OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3[tiab] OR Abcb4-Related Intrahepatic Cholestasis[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic Elevated Serum Gamma-Glutamyltransferase[tiab] OR PFIC3 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis elevated serum gamma-glutamyltransferase[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 3[tiab] OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3[tiab] OR Low gamma-GT Familial Intrahepatic Cholestasis[tiab] OR PFIC3[tiab] OR PFIC 3[tiab] OR progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab]	715
#4	**Alagille Syndrome[Mesh]** OR ALGS[tiab] OR Alagille Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille[tiab] OR Alagille's Syndrome[tiab] OR Alagilles Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille's[tiab] OR Alagille-Watson Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille-Watson[tiab] OR Arteriohepatic Dysplasia[tiab] OR Cardiovertebral Syndrome[tiab] OR Syndrome, Cardiovertebral[tiab] OR Arteriohepatic Dysplasia[tiab] OR Dysplasia, Arteriohepatic[tiab] OR Dysplasia, Arteriohepatic[tiab] OR Hepatic Ductular Hypoplasia, Syndromatic[tiab] OR "Hepatofacioneurocardiovertebral Syndrome"[tiab] OR Syndrome, Hepatofacioneurocardiovertebral[tiab] OR Watson Alagille Syndrome[tiab] OR Syndrome, Watson Alagille[tiab] OR Watson Miller Syndrome[tiab] OR Syndrome, Watson Miller[tiab] OR Watson-Miller syndrome[tiab] OR syndrome, Watson-Miller[tiab] OR Alagille Watson Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille Watson[tiab] OR Cholestasis with Peripheral Pulmonary Stenosis[tiab] OR Alagille Syndrome 2[tiab] OR Paucity of Interlobular Bile Ducts[tiab] OR Hepatic Ductular Hypoplasia[tiab] OR Ductular Hypoplasia, Hepatic[tiab] OR Hypoplasia, Hepatic Ductular[tiab] OR Alagille Syndrome 1[tiab]	1.277

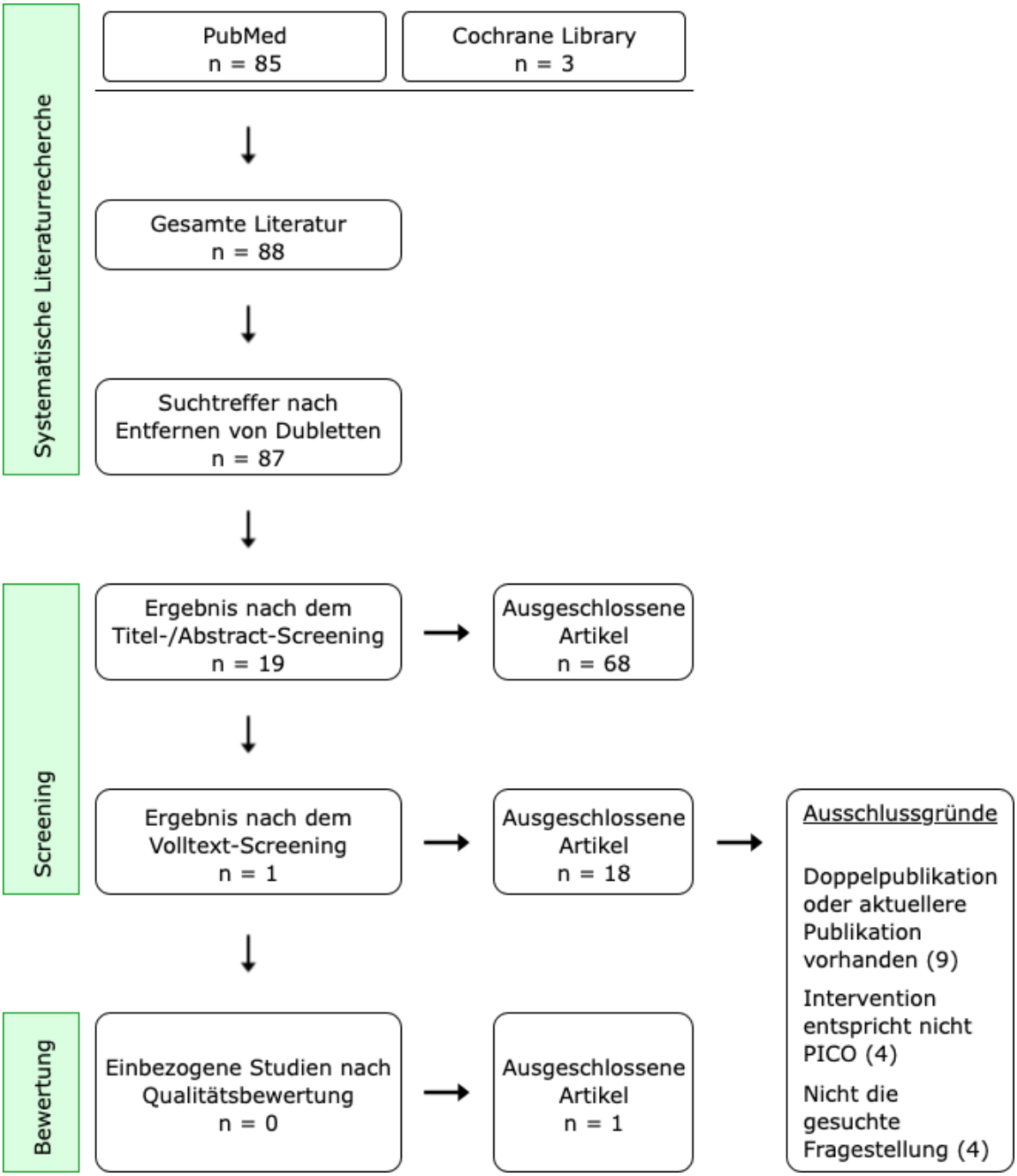
#5	**"Bile acid synthesis defect, congenital, 1" [Supplementary Concept]** OR "Bile acid synthesis defect, congenital, 1" [tiab] OR 3-beta-hydroxy-delta-5-C27-steroid oxidoreductase deficiency[tiab] OR 3-Beta-Hydroxy-Delta-5-C27-Steroid Oxidoreductase, Deficiency Of[tiab] OR Congenital Bile Acid Synthesis Defect[tiab] OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 4[tiab] OR PFIC4 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 4[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 4[tiab]	211
#6	**"Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy" [Supplementary Concept]** OR Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy[tiab] OR Recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy[tiab] OR Pregnancy related cholestasis[tiab] OR Pregnancy-Related Cholestasis[tiab] OR Cholestasis, Pregnancy-Related[tiab] OR Obstetric Cholestasis[tiab] OR Cholestasis, intrahepatic of pregnancy[tiab] OR Cholestasis, Intrahepatic, Of Pregnancy[tiab] OR Familial intrahepatic cholestasis of pregnancy[tiab] OR Familial recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy[tiab]	1.560
#7	**disorder of bilirubin metabolism**[tiab] OR bilirubin metabolic disorder*[tiab] OR **genetic cholestatic syndrome***[tiab] OR Hereditary cholestasis[tiab] OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 4[tiab] OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 5[tiab] OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 6[tiab] OR PFIC 4[tiab] OR PFIC 5[tiab] OR PFIC 6[tiab]	314
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	3.626
#9	animals [mh] NOT humans [mh]	5.099.682
#10	#8 NOT #9	3.501
#11	Address[pt] OR "Autobiography"[pt] OR "Bibliography"[pt] OR "Biography"[pt] OR "Clinical Trial Protocol"[pt] OR "Clinical Trial, Phase I"[pt] OR "Clinical Trial, Veterinary"[pt] OR "Comment"[pt] OR "Congress"[pt] OR "Consensus Development Conference"[pt] OR "Consensus Development Conference, NIH"[pt] OR "Corrected and Republished Article"[pt] OR "Dataset"[pt] OR "Dictionary"[pt] OR "Directory"[pt] OR "Duplicate Publication"[pt] OR "Editorial"[pt] OR "Electronic Supplementary Materials"[pt] OR "English Abstract"[pt] OR "Festschrift"[pt] OR "Government Publication"[pt] OR "Guideline"[pt] OR "Historical Article"[pt] OR "Interactive Tutorial"[pt] OR "Interview"[pt] OR "Introductory Journal Article"[pt] OR "Lecture"[pt] OR "Legal Case"[pt] OR "Legislation"[pt] OR "Letter"[pt] OR "News"[pt] OR "Newspaper Article"[pt] OR "Observational Study, Veterinary"[pt] OR "Overall"[pt] OR "Patient Education Handout"[pt] OR "Periodical Index"[pt] OR "Personal Narrative"[pt] OR "Portrait"[pt] OR "Practice Guideline"[pt] OR "Preprint"[pt] OR "Published Erratum"[pt] OR "Research Support, American Recovery and Reinvestment Act"[pt] OR "Research Support, N.I.H., Extramural"[pt] OR "Research Support, N.I.H., Intramural"[pt] OR "Research Support, Non-U.S. Gov't"[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S."[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't, P.H.S."[pt] OR "Research Support, U.S. Gov't"[pt] OR "Retracted Publication"[pt] OR "Retraction of Publication"[pt] OR "Scientific Integrity Review"[pt] OR "Technical Report"[pt] OR "Twin Study"[pt] OR "Validation Study"[pt] OR "Video-Audio Media"[pt] OR "Webcast"[pt]	14.480.151
#12	#10 NOT #11	2.196

#13	(systematic*[tiab] AND (bibliographic*[TIAB] OR literature[tiab] OR review[tiab] OR reviewed[tiab] OR reviews[tiab])) OR (comprehensive*[TIAB] AND (bibliographic*[TIAB] OR literature[tiab])) OR “cochrane database syst rev”[Journal] OR "Evidence report/technology assessment (Summary)"[journal] OR "Evidence report/technology assessment"[journal] OR "integrative literature review"[tiab] OR "integrative research review"[tiab] OR "integrative review"[tiab] OR “research synthesis”[tiab] OR “research integration”[tiab] OR cinahl[tiab] OR embase[tiab] OR medline[tiab] OR psyclit[tiab] OR (psycinfo[tiab] NOT “psycinfo database”[tiab]) OR pubmed[tiab] OR scopus[tiab] OR “web of science”[tiab] OR “data synthesis”[tiab] OR meta-analys*[tiab] OR meta-analyz*[tiab] OR meta-analyt*[tiab] OR metaanalys*[tiab] OR metaanalyz*[tiab] OR metaanalyt*[tiab] OR “meta-analysis as topic”[MeSH:noexp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR ((review[tiab] AND (rationale[tiab] OR evidence[tiab])) AND review[pt])	757.341
#14	#12 AND #13	91
#15	Filter: Abstract verfügbar, Publikationssprache: englisch, deutsch	85

Recherche Cochrane Library (22.03.2023)

ID	Search	Treffer
#1	(Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1 OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1 OR FIC1 OR Cholestasis, fatal intrahepatic OR Byler's disease OR PFIC1 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 1 OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 OR FIC1 deficiency OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 OR Progressive familial intrahepatic cholestasis OR Byler disease OR Summerskill syndrome OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 1 OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 1 OR PFIC 1 OR PFIC1):ti,ab,kw	74
#2	("Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2" OR "Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2" OR PFIC2 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 2 OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 2 OR Benign recurrent intrahepatic cholestasis 2 OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 2 OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 2 OR PFIC2 OR PFIC 2 OR progressive familial intrahepatic cholestasis):ti,ab,kw	65
#3	("Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3" OR "Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3" OR MDR3 Deficiency OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3 OR Abcb4 Related Intrahepatic Cholestasis OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic Elevated Serum Gamma-Glutamyltransferase OR PFIC3 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 OR Progressive familial intrahepatic cholestasis elevated serum gamma-glutamyltransferase OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 3 OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3 OR Low gamma-GT Familial Intrahepatic Cholestasis OR PFIC3 OR PFIC 3 OR progressive familial intrahepatic cholestasis):ti,ab,kw	66
#4	MeSH descriptor: [Alagille Syndrome] explode all trees	12

#5	(Alagille Syndrome OR ALGS OR Alagille Syndrome OR Syndrome, Alagille OR Alagille's Syndrome OR Alagilles Syndrome OR Syndrome, Alagille's OR Alagille-Watson Syndrome OR Syndrome, Alagille-Watson OR Arteriohepatic Dysplasia OR Cardiovertebral Syndrome OR Syndrome, Cardiovertebral OR Arteriohepatic Dysplasia OR Dysplasia, Arteriohepatic OR Dysplasia, Arteriohepatic OR Hepatic Ductular Hypoplasia, Syndromatic OR "Hepatofacioneurocardiovertebral Syndrome" OR Syndrome, Hepatofacioneurocardiovertebral OR Watson Alagille Syndrome OR Syndrome, Watson Alagille OR Watson Miller Syndrome OR Syndrome, Watson Miller OR Watson-Miller syndrome OR syndrome, Watson-Miller OR Alagille Watson Syndrome OR Syndrome, Alagille Watson OR Cholestasis with Peripheral Pulmonary Stenosis OR Alagille Syndrome 2 OR Paucity of Interlobular Bile Ducts OR Hepatic Ductular Hypoplasia OR Ductular Hypoplasia, Hepatic OR Hypoplasia, Hepatic Ductular OR Alagille Syndrome 1):ti,ab,kw	53
#6	("Bile acid synthesis defect, congenital, 1" OR "Bile acid synthesis defect, congenital, 1" OR Congenital Bile Acid Synthesis Defect OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 4 OR PFIC4 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 4 OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 4):ti,ab,kw	45
#7	("Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy" OR Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy OR Recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy OR Pregnancy related cholestasis OR Pregnancy-Related Cholestasis OR Cholestasis, Pregnancy-Related OR Obstetric Cholestasis OR Cholestasis, intrahepatic of pregnancy OR Cholestasis, Intrahepatic, Of Pregnancy OR Familial intrahepatic cholestasis of pregnancy OR Familial recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy):ti,ab,kw	152
#8	(disorder of bilirubin metabolism OR bilirubin metabolic disorder* OR genetic cholestatic syndrome* OR Hereditary cholestasis):ti,ab,kw	138
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	393
#10	#9 in Cochrane Reviews	3

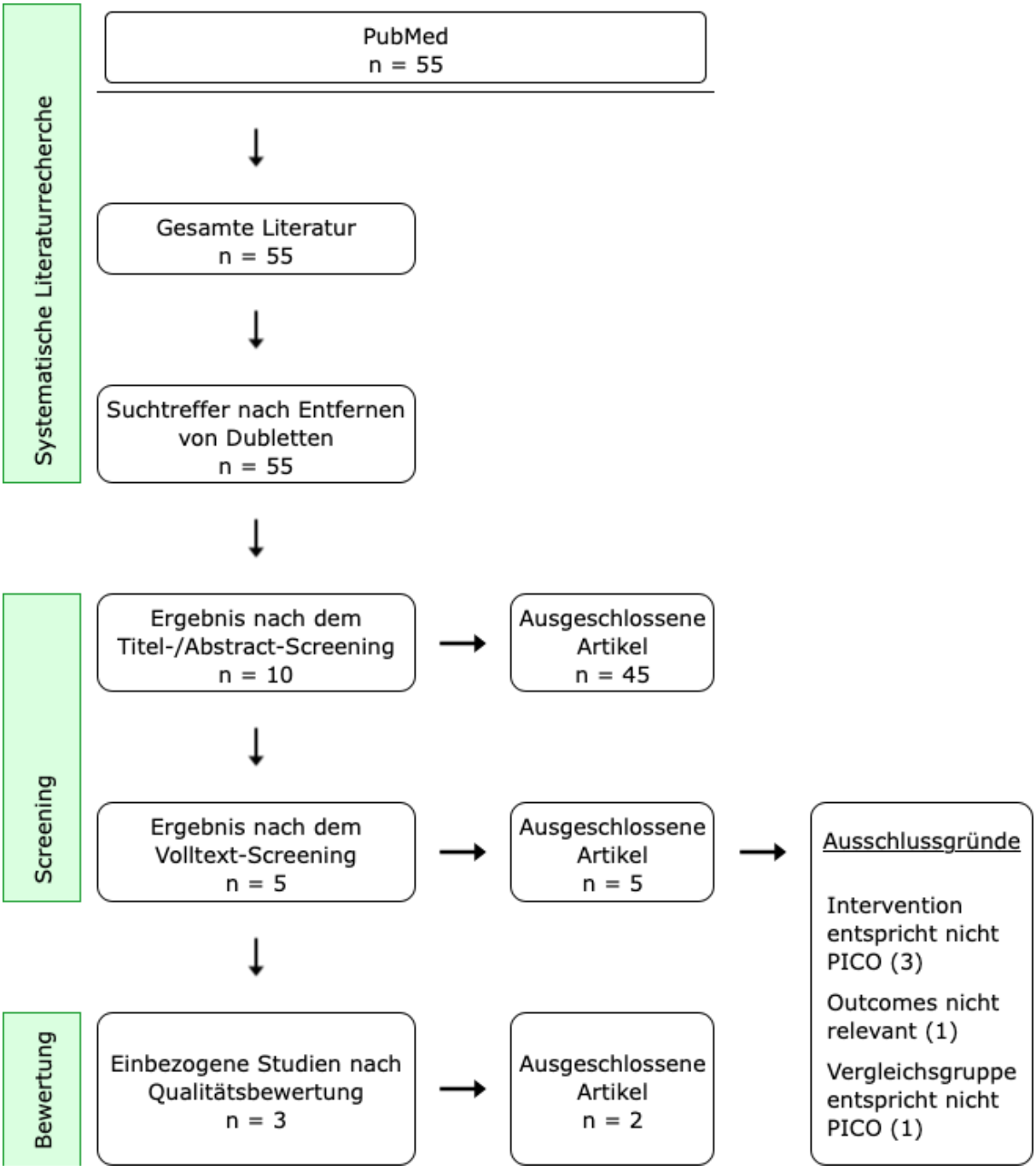

Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 85
Cochrane Library
n = 3
Gesamte Literatur
n = 88
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 87
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 19
Ausgeschlossene Artikel
n = 68
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 1
Ausgeschlossene Artikel
n = 18
Ausschlussgründe
Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden (9)
Intervention entspricht nicht PICO (4)
Nicht die gesuchte Fragestellung (4)
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 0
Ausgeschlossene Artikel
n = 1

3. Systematische Recherche: Einzelstudien

PICO 1: AG 5.1

Recherche Pubmed (22.03.2023)

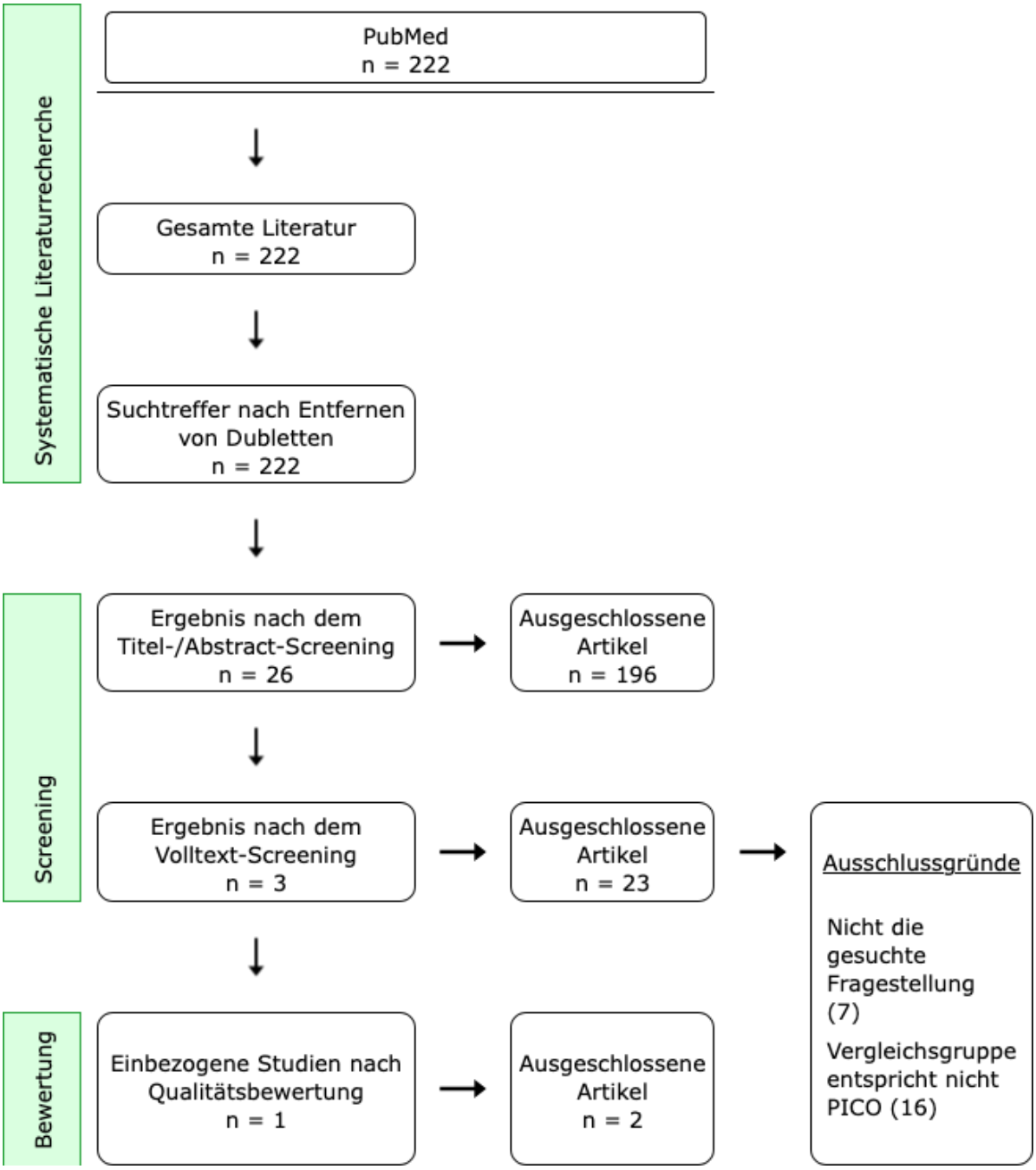
#	Suchbegriffe	Treffer
#1	**Alagille Syndrome[Mesh]** OR ALGS[tiab] OR Alagille Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille[tiab] OR Alagille's Syndrome[tiab] OR Alagilles Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille's[tiab] OR Alagille-Watson Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille-Watson[tiab] OR Arteriohepatic Dysplasia[tiab] OR Cardiovertebral Syndrome[tiab] OR Syndrome, Cardiovertebral[tiab] OR Arteriohepatic Dysplasia[tiab] OR Dysplasia, Arteriohepatic[tiab] OR Dysplasia, Arteriohepatic[tiab] OR Hepatic Ductular Hypoplasia, Syndromatic[tiab] OR "Hepatofacioneurocardiovertebral Syndrome"[tiab] OR Syndrome, Hepatofacioneurocardiovertebral[tiab] OR Watson Alagille Syndrome[tiab] OR Syndrome, Watson Alagille[tiab] OR Watson Miller Syndrome[tiab] OR Syndrome, Watson Miller[tiab] OR Watson-Miller syndrome[tiab] OR syndrome, Watson-Miller[tiab] OR Alagille Watson Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille Watson[tiab] OR Cholestasis with Peripheral Pulmonary Stenosis[tiab] OR Alagille Syndrome 2[tiab] OR Paucity of Interlobular Bile Ducts[tiab] OR Hepatic Ductular Hypoplasia[tiab] OR Ductular Hypoplasia, Hepatic[tiab] OR Hypoplasia, Hepatic Ductular[tiab] OR Alagille Syndrome 1[tiab]	1.277
#2	IBAT[tiab] OR IBATi[tiab] OR ileal bile transporter inhibitor[tiab] OR A4250[tiab] OR ASBT[tiab] OR GSK2330672[tiab] OR **"maralixibat" [Supplementary Concept]** OR maralixibat[tiab] OR livmarli[tiab] OR linerixibat[tiab] OR **"odevixibat" [Supplementary Concept]** OR odevixibat[tiab] OR bylvay[tiab] OR **Ursodeoxycholic Acid[Mesh]** OR Ursodeoxycholic Acid[tiab] OR Acid, Ursodeoxycholic[tiab] OR Ursacholic Acid[tiab] OR Acid, Ursacholic[tiab] OR Ursodiol[tiab] OR "Deoxyursocholic Acid"[tiab] OR Acid, Deoxyursocholic[tiab] OR Ursolvan[tiab] OR Delursan[tiab] OR Destolit[tiab] OR Sodium Ursodeoxycholate[tiab] OR Ursodeoxycholate, Sodium[tiab] OR Urdox[tiab] OR Urso[tiab] OR Urso Heumann[tiab] OR Ursobilane[tiab] OR Ursochol[tiab] OR Ursofalk[tiab] OR Ursogal[tiab] OR Ursolite[tiab] OR Cholit-Ursan[tiab] OR Cholofalk[tiab] OR UDCA[tiab] OR ursodiol[tiab] OR UDCS[tiab] OR "**Rifampin**"**[Mesh]** OR Rifampin[tiab] OR Benemycin[tiab] OR Rifampicin[tiab] OR Rimactan[tiab] OR Tubocin[tiab] OR Rifadin[tiab] OR Rimactane[tiab] OR **"Cholestyramine Resin"[Mesh]** OR Colestyramin[tiab] OR Colestyramins[tiab] OR Colestyramine[tiab] OR Colestyramines[tiab] OR Cholestyramine[tiab] OR Cholestyramines[tiab] OR MK-135[tiab] OR MK 135[tiab] OR MK135[tiab] OR Questran[tiab] OR Questrans[tiab] OR Cuemid[tiab] OR Cuemids[tiab] OR Quantalan[tiab] OR Quantalans[tiab]	44.935
#3	#1 AND #2	66
#4	Abstract available, Deutsch und Englisch	55


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 55
Gesamte Literatur
n = 55
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 55
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 10
Ausgeschlossene Artikel
n = 45
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 5
Ausgeschlossene Artikel
n = 5
Ausschlussgründe
Intervention entspricht nicht PICO (3)
Outcomes nicht relevant (1)
Vergleichsgruppe entspricht nicht PICO (1)
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 3
Ausgeschlossene Artikel
n = 2

PICO 2: AG 5.2

Recherche Pubmed (22.03.2023)

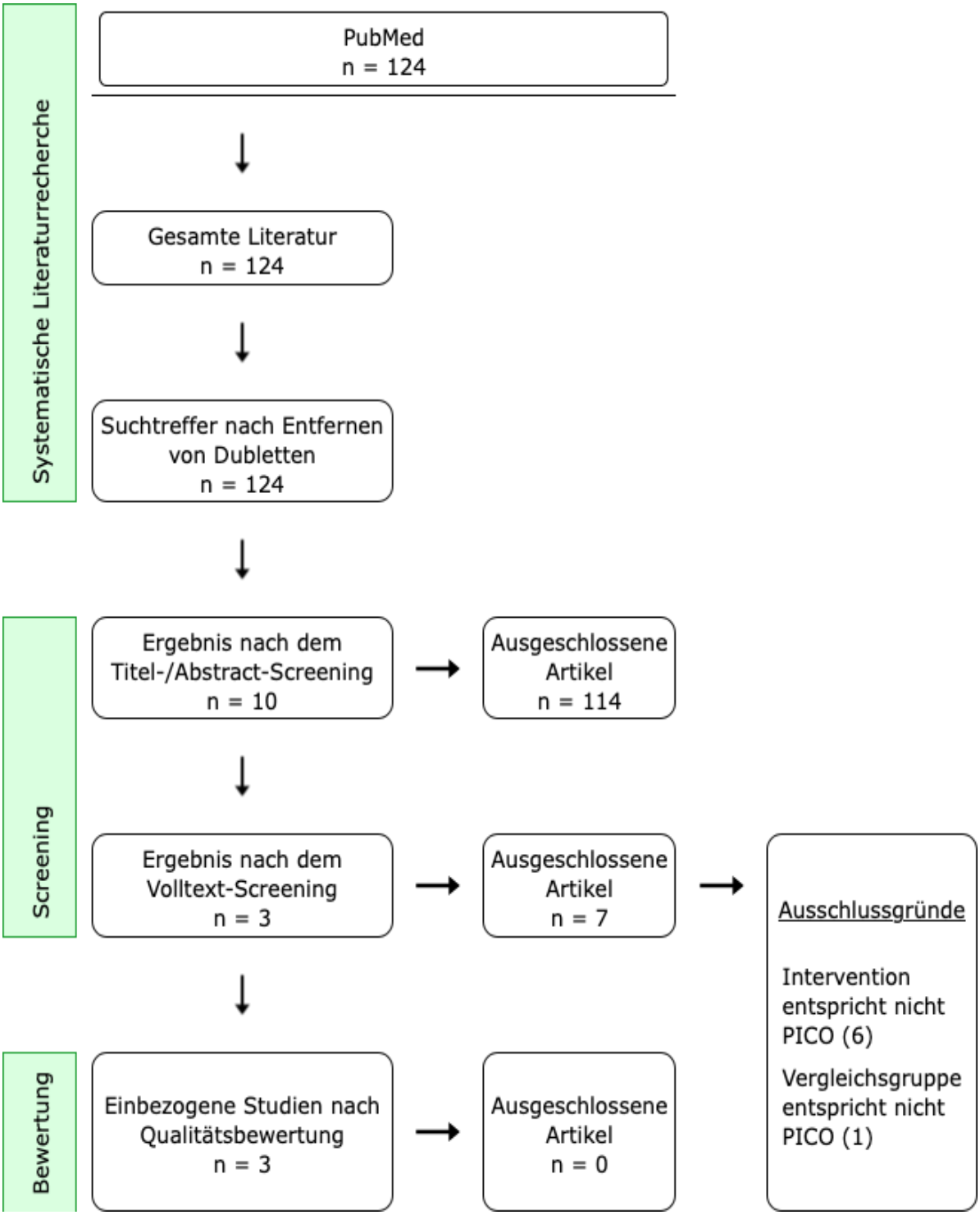
#	Suchbegriffe	Treffer
#1	**Alagille Syndrome[Mesh]** OR ALGS[tiab] OR Alagille Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille[tiab] OR Alagille's Syndrome[tiab] OR Alagilles Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille's[tiab] OR Alagille-Watson Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille-Watson[tiab] OR Arteriohepatic Dysplasia[tiab] OR Cardiovertebral Syndrome[tiab] OR Syndrome, Cardiovertebral[tiab] OR Arteriohepatic Dysplasia[tiab] OR Dysplasia, Arteriohepatic[tiab] OR Dysplasia, Arteriohepatic[tiab] OR Hepatic Ductular Hypoplasia, Syndromatic[tiab] OR "Hepatofacioneurocardiovertebral Syndrome"[tiab] OR Syndrome, Hepatofacioneurocardiovertebral[tiab] OR Watson Alagille Syndrome[tiab] OR Syndrome, Watson Alagille[tiab] OR Watson Miller Syndrome[tiab] OR Syndrome, Watson Miller[tiab] OR Watson-Miller syndrome[tiab] OR syndrome, Watson-Miller[tiab] OR Alagille Watson Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille Watson[tiab] OR Cholestasis with Peripheral Pulmonary Stenosis[tiab] OR Alagille Syndrome 2[tiab] OR Paucity of Interlobular Bile Ducts[tiab] OR Hepatic Ductular Hypoplasia[tiab] OR Ductular Hypoplasia, Hepatic[tiab] OR Hypoplasia, Hepatic Ductular[tiab] OR Alagille Syndrome 1[tiab]	1.275
#2	**Liver Transplantation[Mesh]** OR liver transplant*[tiab] OR (transplant*[tiab] OR graft*[tiab]) AND (liver[tiab] OR Hepatic[tiab])	105.831
#3	#1 AND #2	259
#4	Abstract available, Deutsch und Englisch	222


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 222
Gesamte Literatur
n = 222
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 222
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 26
Ausgeschlossene Artikel
n = 196
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 3
Ausgeschlossene Artikel
n = 23
Ausschlussgründe
Nicht die gesuchte Fragestellung (7)
Vergleichsgruppe entspricht nicht PICO (16)
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 1
Ausgeschlossene Artikel
n = 2

PICO 3: AG 5.3a

Recherche Pubmed (22.03.2023)

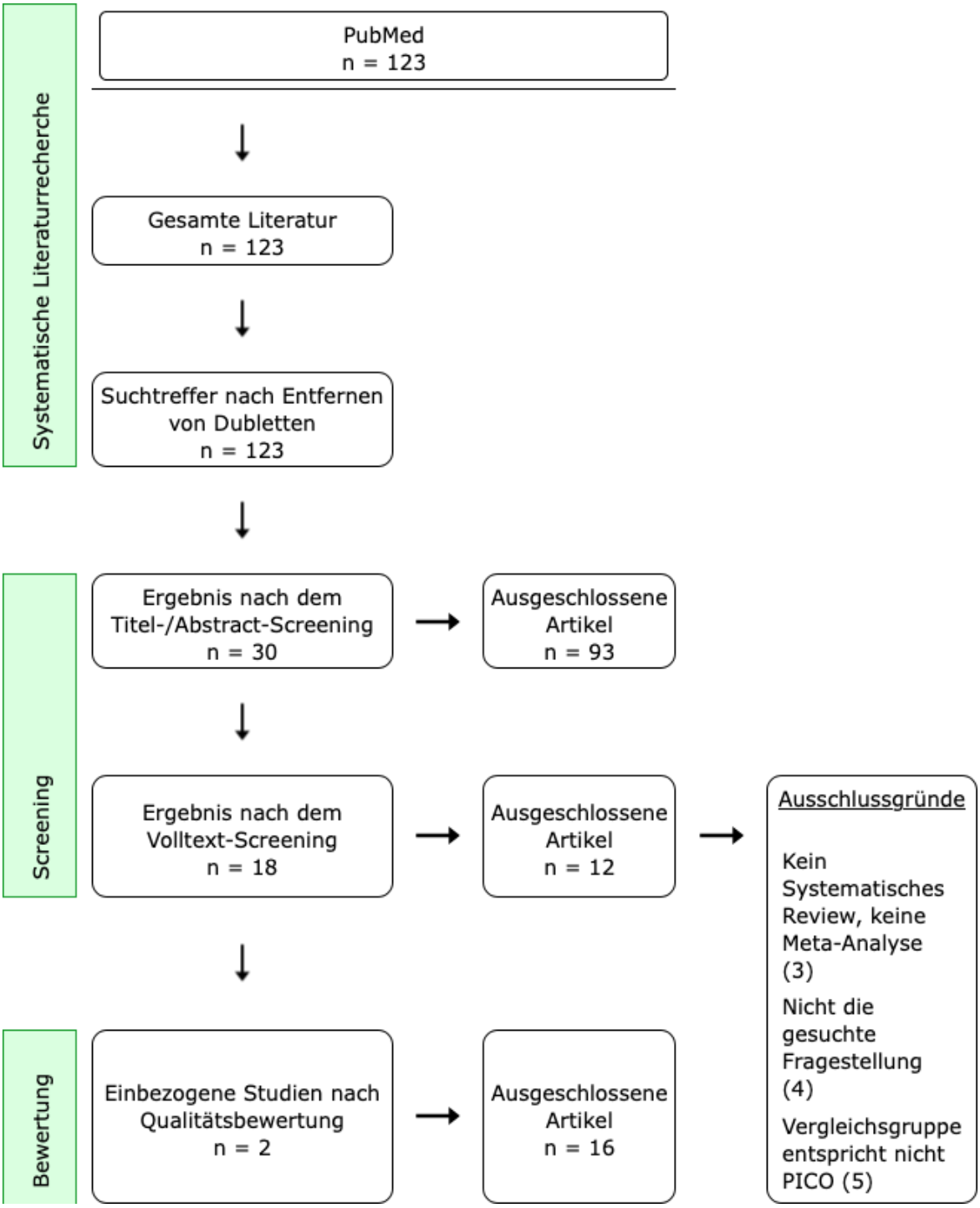
#	Suchbegriffe	Treffer
#1	**Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1 [Supplementary Concept]** OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1[tiab] OR PFIC1[tiab] OR FIC1[tiab] OR Cholestasis, fatal intrahepatic[tiab] OR Byler's disease[tiab] OR PFIC1 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR FIC1 deficiency[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab] OR Byler disease[tiab] OR Summerskill syndrome[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 1[tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 1[tiab]	848
#2	IBAT[tiab] OR IBATi[tiab] OR ileal bile transporter inhibitor[tiab] OR A4250[tiab] OR ASBT[tiab] OR GSK2330672[tiab] OR **"maralixibat" [Supplementary Concept]** OR maralixibat[tiab] OR livmarli[tiab] OR linerixibat[tiab] OR **"odevixibat" [Supplementary Concept]** OR odevixibat[tiab] OR bylvay[tiab] OR **Ursodeoxycholic Acid[Mesh]** OR Ursodeoxycholic Acid[tiab] OR Acid, Ursodeoxycholic[tiab] OR Ursacholic Acid[tiab] OR Acid, Ursacholic[tiab] OR Ursodiol[tiab] OR "Deoxyursocholic Acid"[tiab] OR Acid, Deoxyursocholic[tiab] OR Ursolvan[tiab] OR Delursan[tiab] OR Destolit[tiab] OR Sodium Ursodeoxycholate[tiab] OR Ursodeoxycholate, Sodium[tiab] OR Urdox[tiab] OR Urso[tiab] OR Urso Heumann[tiab] OR Ursobilane[tiab] OR Ursochol[tiab] OR Ursofalk[tiab] OR Ursogal[tiab] OR Ursolite[tiab] OR Cholit-Ursan[tiab] OR Cholofalk[tiab] OR UDCA[tiab] OR ursodiol[tiab] OR UDCS[tiab] OR **"Rifampin"[Mesh]** OR Rifampin[tiab] OR Benemycin[tiab] OR Rifampicin[tiab] OR Rimactan[tiab] OR Tubocin[tiab] OR Rifadin[tiab] OR Rimactane[tiab] OR **"Cholestyramine Resin"[Mesh**] OR Colestyramin[tiab] OR Colestyramins[tiab] OR Colestyramine[tiab] OR Colestyramines[tiab] OR Cholestyramine[tiab] OR Cholestyramines[tiab] OR MK-135[tiab] OR MK 135[tiab] OR MK135[tiab] OR Questran[tiab] OR Questrans[tiab] OR Cuemid[tiab] OR Cuemids[tiab] OR Quantalan[tiab] OR Quantalans[tiab]	44.935
#3	#1 AND #2	135
#4	Abstract available, Deutsch und Englisch	124


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 124
Gesamte Literatur
n = 124
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 124
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 10
Ausgeschlossene Artikel
n = 114
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 3
Ausgeschlossene Artikel
n = 7
Ausschlussgründe
Intervention entspricht nicht PICO (6)
Vergleichsgruppe entspricht nicht PICO (1)
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 3
Ausgeschlossene Artikel
n = 0

PICO 4: AG 5.3b

Recherche Pubmed (22.03.2023)

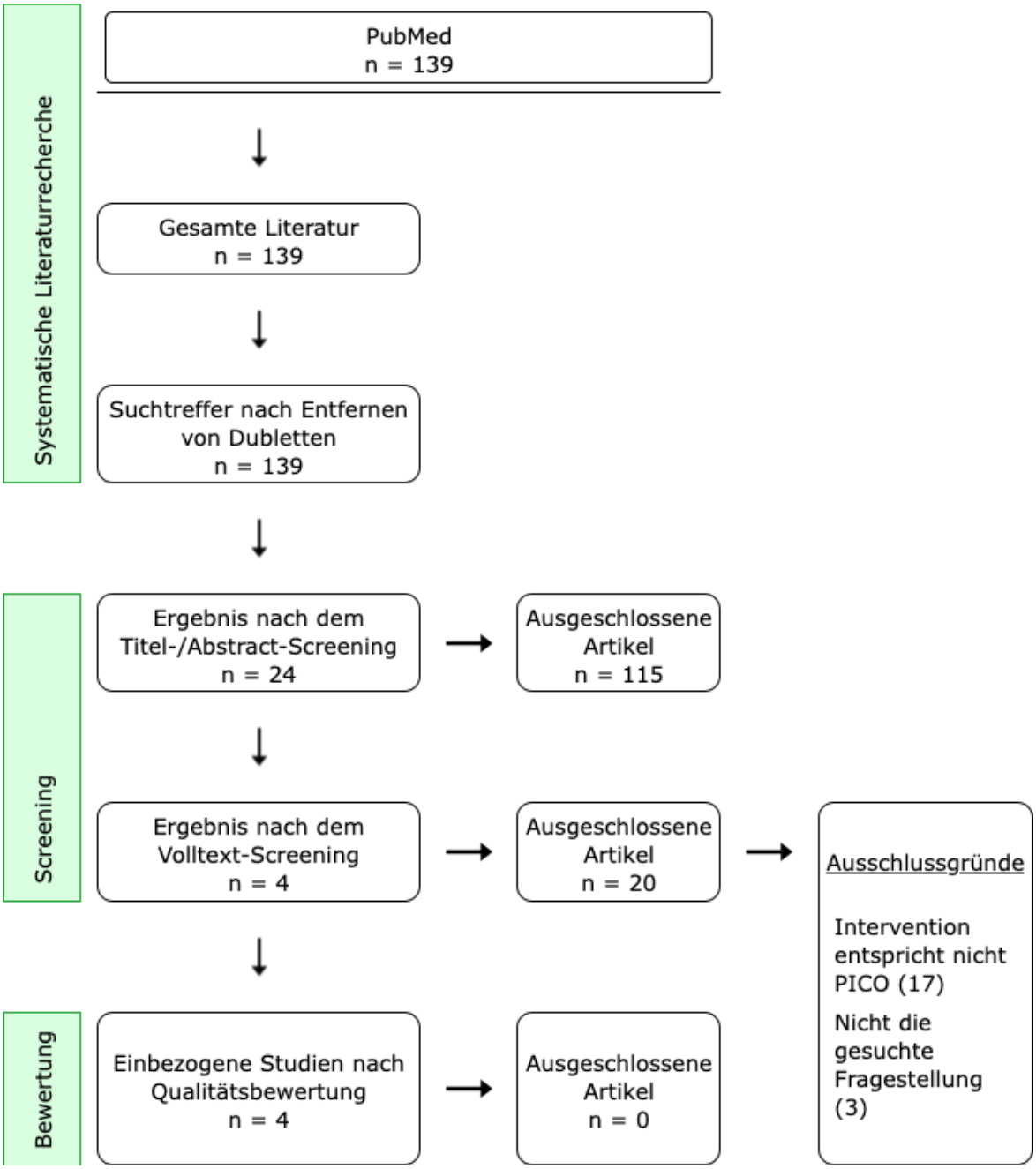
#	Suchbegriffe	Treffer
#1	**Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1 [Supplementary Concept]** OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1[tiab] OR PFIC1[tiab] OR FIC1[tiab] OR Cholestasis, fatal intrahepatic[tiab] OR Byler's disease[tiab] OR PFIC1 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR FIC1 deficiency[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab] OR Byler disease[tiab] OR Summerskill syndrome[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 1[tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 1[tiab]	848
#2	biliary diversion[tiab] OR bile diversion[tiab] OR "**Biliary Tract Surgical Procedures"[Mesh]** OR Biliary Tract Surgical Procedures[tiab] OR Surgical Procedure, Biliary[tiab] OR Surgical Procedures, Biliary[tiab] OR Biliary Tract Surgical Procedure[tiab] OR Surgical Procedure, Biliary Tract[tiab] OR Surgical Procedures, Biliary Tract[tiab] OR Biliary Surgical Procedure[tiab] OR Biliary Surgical Procedures[tiab] OR percutaneous transhepatic biliary drainage[tiab] OR PTCD[tiab] OR PTHC[tiab] OR PTC[tiab] OR biliary drainage[tiab]	65.816
#3	#1 AND #2	132
#4	Abstract available, Deutsch und Englisch	123


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 123
Gesamte Literatur
n = 123
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 123
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 30
Ausgeschlossene Artikel
n = 93
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 18
Ausgeschlossene Artikel
n = 12
Ausschlussgründe
Kein Systematisches Review, keine Meta-Analyse (3)
Nicht die gesuchte Fragestellung (4)
Vergleichsgruppe entspricht nicht PICO (5)
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 2
Ausgeschlossene Artikel
n = 16

PICO 5: AG 5.3c

Recherche Pubmed (22.03.2023)

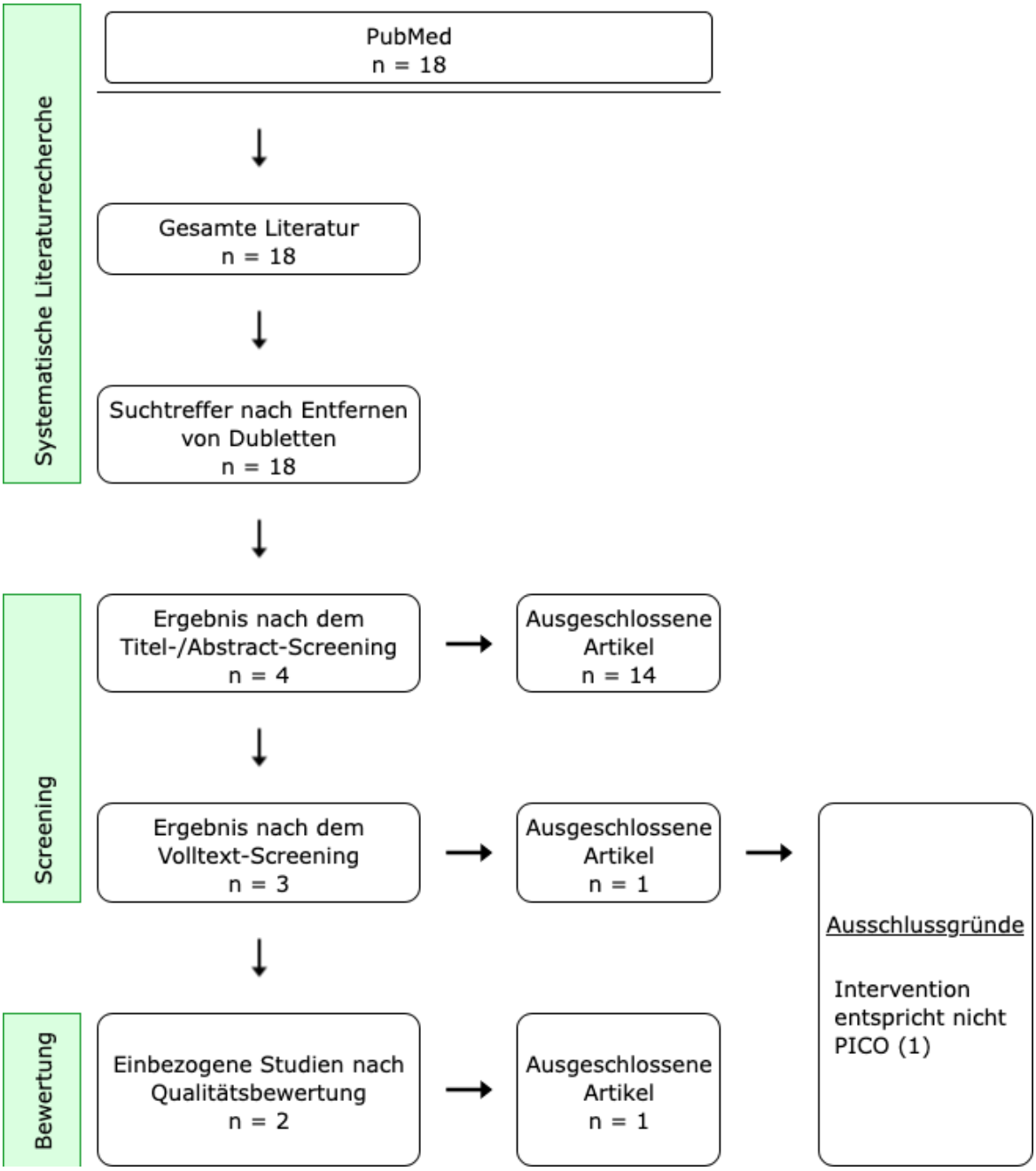
#	Suchbegriffe	Treffer
#1	Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1 [Supplementary Concept] OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1[tiab] OR PFIC1[tiab] OR FIC1[tiab] OR Cholestasis, fatal intrahepatic[tiab] OR Byler's disease[tiab] OR PFIC1 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR FIC1 deficiency[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab] OR Byler disease[tiab] OR Summerskill syndrome[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 1[tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 1[tiab]	848
#2	IBAT[tiab] OR IBATi[tiab] OR ileal bile transporter inhibitor[tiab] OR A4250[tiab] OR ASBT[tiab] OR GSK2330672[tiab] OR "maralixibat" [Supplementary Concept] OR maralixibat[tiab] OR livmarli[tiab] OR linerixibat[tiab] OR "odevixibat" [Supplementary Concept] OR odevixibat[tiab] OR bylvay[tiab] OR biliary diversion[tiab] OR bile diversion[tiab] OR "Biliary Tract Surgical Procedures"[Mesh] OR Biliary Tract Surgical Procedures[tiab] OR Surgical Procedure, Biliary[tiab] OR Surgical Procedures, Biliary[tiab] OR Biliary Tract Surgical Procedure[tiab] OR Surgical Procedure, Biliary Tract[tiab] OR Surgical Procedures, Biliary Tract[tiab] OR Biliary Surgical Procedure[tiab] OR Biliary Surgical Procedures[tiab] OR percutaneous transhepatic biliary drainage[tiab] OR PTCD[tiab] OR PTHC[tiab] OR PTC[tiab] OR biliary drainage[tiab]	66.941
#3	#1 AND #2	150
#4	Abstract available, Deutsch und Englisch	139


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 139
Gesamte Literatur
n = 139
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 139
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 24
Ausgeschlossene Artikel
n = 115
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 4
Ausgeschlossene Artikel
n = 20
Ausschlussgründe
Intervention entspricht nicht PICO (17)
Nicht die gesuchte Fragestellung (3)
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 4
Ausgeschlossene Artikel
n = 0

PICO 6: AG 5.3d

Recherche Pubmed (22.03.2023)

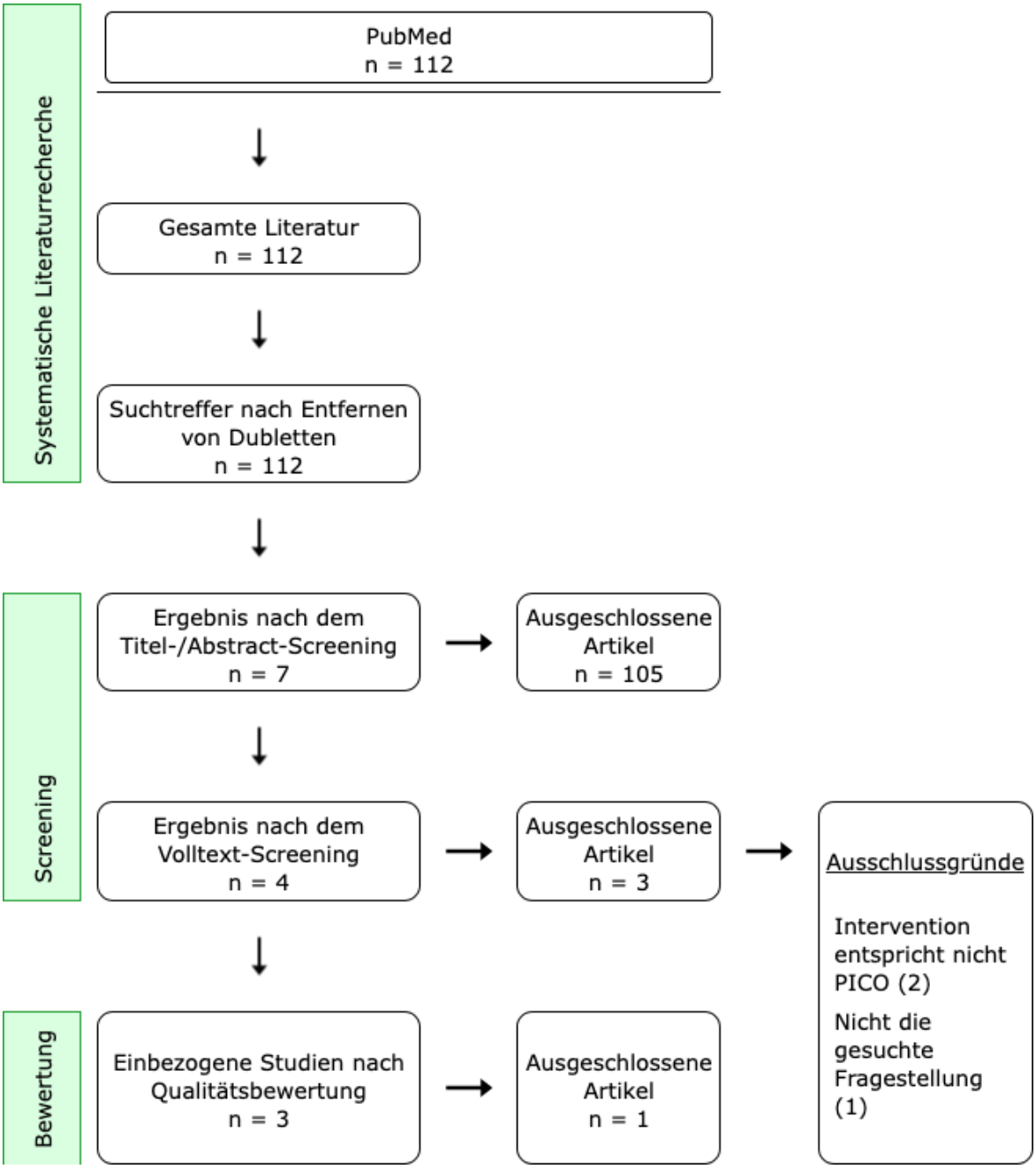
#	Suchbegriffe	Treffer
#1	**Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1 [Supplementary Concept]** OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1[tiab] OR PFIC1[tiab] OR FIC1[tiab] OR Cholestasis, fatal intrahepatic[tiab] OR Byler's disease[tiab] OR PFIC1 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR FIC1 deficiency[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab] OR Byler disease[tiab] OR Summerskill syndrome[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 1[tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 1[tiab]	848
#2	nasobiliary[tiab] OR drainage, nasobilary[tiab] OR endoscopic drainage[tiab] OR drainage[tiab] OR ENBD[tiab]	106.281
#3	#1 AND #2	19
#4	Abstract available, Deutsch und Englisch	18


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 18
Gesamte Literatur
n = 18
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 18
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 4
Ausgeschlossene Artikel
n = 14
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 3
Ausgeschlossene Artikel
n = 1
Ausschlussgründe
Intervention entspricht nicht PICO (1)
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 2
Ausgeschlossene Artikel
n = 1

PICO 7: AG 5.6a

Recherche Pubmed (22.03.2023)

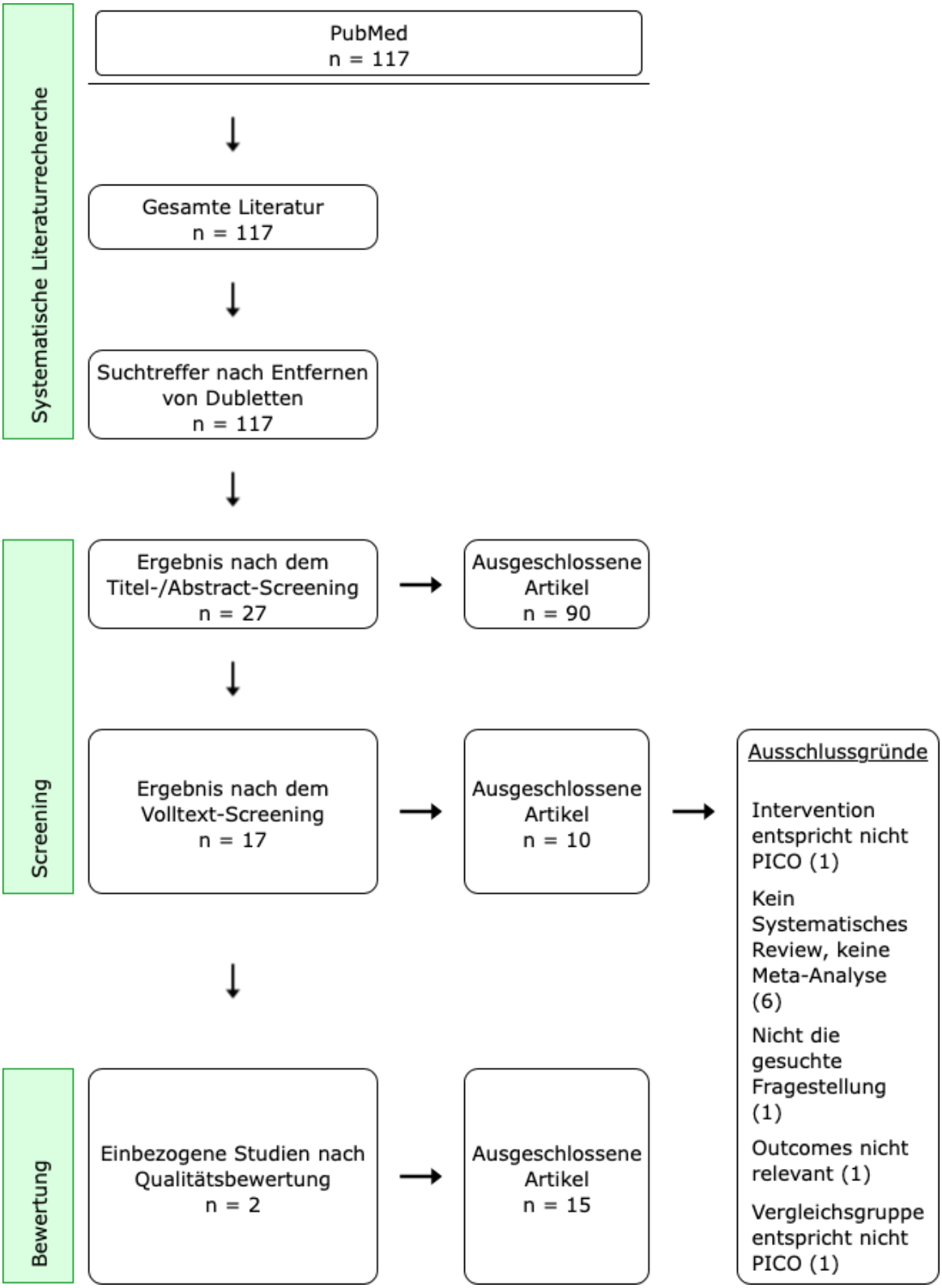
#	Suchbegriffe	Treffer
#1	**"Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2" [Supplementary Concept]** OR "Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2"[tiab] OR PFIC2 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 2[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 2[tiab] OR Benign recurrent intrahepatic cholestasis 2 [tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 2[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 2[tiab] OR PFIC2[tiab] OR PFIC 2[tiab] OR progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab]	712
#2	**Ursodeoxycholic Acid[Mesh]** OR Ursodeoxycholic Acid[tiab] OR Acid, Ursodeoxycholic[tiab] OR Ursacholic Acid[tiab] OR Acid, Ursacholic[tiab] OR Ursodiol[tiab] OR "Deoxyursocholic Acid"[tiab] OR Acid, Deoxyursocholic[tiab] OR Ursolvan[tiab] OR Delursan[tiab] OR Destolit[tiab] OR Sodium Ursodeoxycholate[tiab] OR Ursodeoxycholate, Sodium[tiab] OR Urdox[tiab] OR Urso[tiab] OR Urso Heumann[tiab] OR Ursobilane[tiab] OR Ursochol[tiab] OR Ursofalk[tiab] OR Ursogal[tiab] OR Ursolite[tiab] OR Cholit-Ursan[tiab] OR Cholofalk[tiab] OR UDCA[tiab] OR ursodiol[tiab] OR UDCS[tiab] OR **"Rifampin"[Mesh]** OR Rifampin[tiab] OR Benemycin[tiab] OR Rifampicin[tiab] OR Rimactan[tiab] OR Tubocin[tiab] OR Rifadin[tiab] OR Rimactane[tiab] OR **"Cholestyramine Resin"[Mesh]** OR Colestyramin[tiab] OR Colestyramins[tiab] OR Colestyramine[tiab] OR Colestyramines[tiab] OR Cholestyramine[tiab] OR Cholestyramines[tiab] OR MK-135[tiab] OR MK 135[tiab] OR MK135[tiab] OR Questran[tiab] OR Questrans[tiab] OR Cuemid[tiab] OR Cuemids[tiab] OR Quantalan[tiab] OR Quantalans[tiab] OR IBAT[tiab] OR IBATi[tiab] OR ileal bile transporter inhibitor[tiab] OR A4250[tiab] OR ASBT[tiab] OR GSK2330672[tiab] OR "maralixibat" [Supplementary Concept] OR maralixibat[tiab] OR livmarli[tiab] OR linerixibat[tiab] OR "odevixibat" [Supplementary Concept] OR odevixibat[tiab] OR bylvay[tiab]	44.939
#3	#1 AND #2	121
#4	#1 Abstract available, Deutsch und Englisch	112


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 112
Gesamte Literatur
n = 112
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 112
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 7
Ausgeschlossene Artikel
n = 105
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 4
Ausgeschlossene Artikel
n = 3
Ausschlussgründe
Intervention entspricht nicht PICO (2)
Nicht die gesuchte Fragestellung (1)
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 3
Ausgeschlossene Artikel
n = 1

PICO 8: AG 5.6b

Recherche Pubmed (22.03.2023)

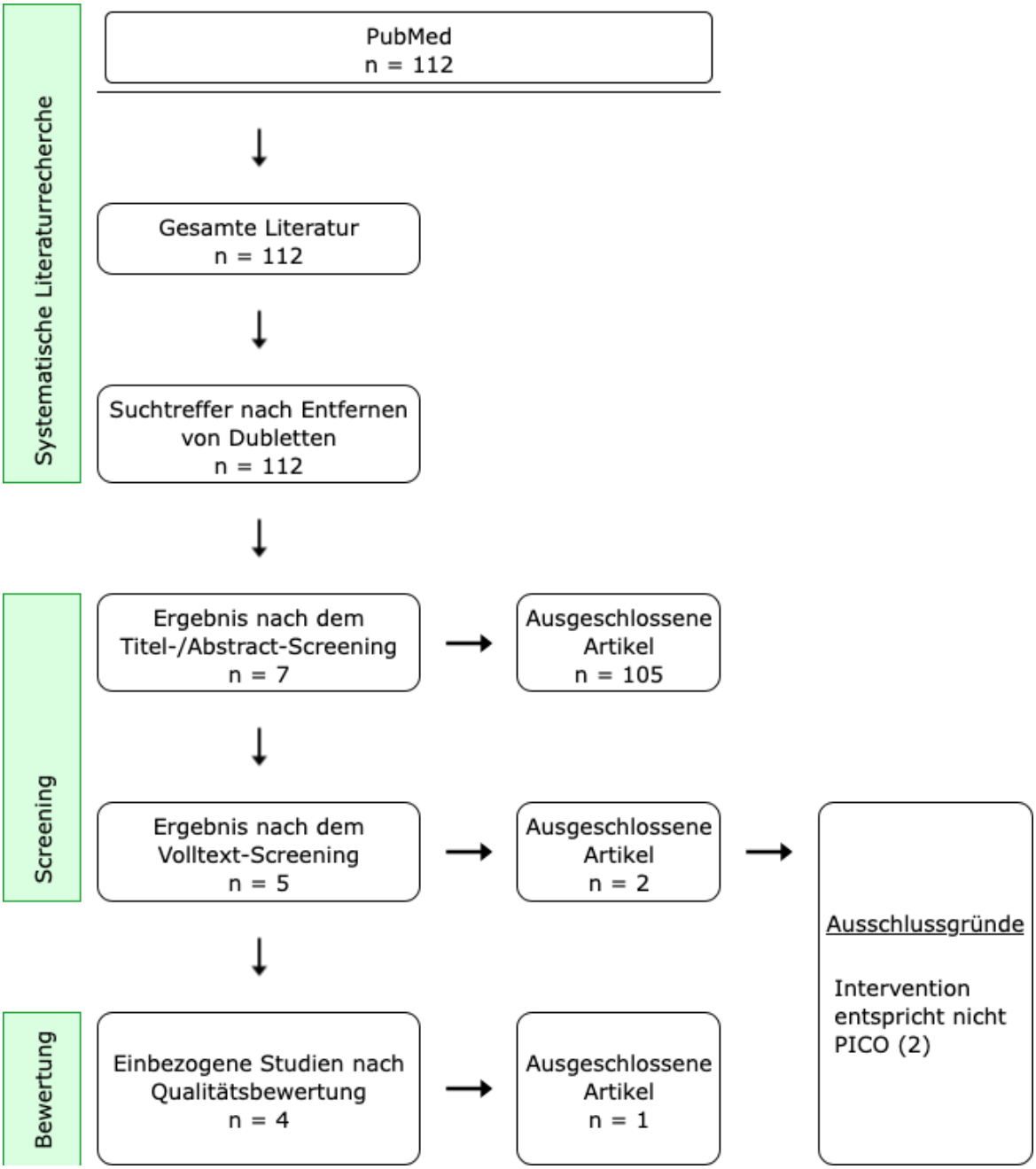
#	Suchbegriffe	Treffer
#1	**"Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2" [Supplementary Concept]** OR "Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2"[tiab] OR PFIC2 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 2[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 2[tiab] OR Benign recurrent intrahepatic cholestasis 2 [tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 2[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 2[tiab] OR PFIC2[tiab] OR PFIC 2[tiab] OR progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab]	712
#2	biliary diversion[tiab] OR bile diversion[tiab] OR "**Biliary Tract Surgical Procedures"[Mesh]** OR Biliary Tract Surgical Procedures[tiab] OR Surgical Procedure, Biliary[tiab] OR Surgical Procedures, Biliary[tiab] OR Biliary Tract Surgical Procedure[tiab] OR Surgical Procedure, Biliary Tract[tiab] OR Surgical Procedures, Biliary Tract[tiab] OR Biliary Surgical Procedure[tiab] OR Biliary Surgical Procedures[tiab] OR percutaneous transhepatic biliary drainage[tiab] OR PTCD[tiab] OR PTHC[tiab] OR PTC[tiab] OR biliary drainage[tiab]	65.816
#3	#1 AND #2	124
#4	#1 Abstract available, Deutsch und Englisch	117


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 117
Gesamte Literatur
n = 117
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 117
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 27
Ausgeschlossene Artikel
n = 90
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 17
Ausgeschlossene Artikel
n = 10
Ausschlussgründe
Intervention entspricht nicht PICO (1)
Kein Systematisches Review, keine Meta-Analyse (6)
Nicht die gesuchte Fragestellung (1)
Outcomes nicht relevant (1)
Vergleichsgruppe entspricht nicht PICO (1)
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 2
Ausgeschlossene Artikel
n = 15

PICO 9: AG 5.6c

Recherche Pubmed (22.03.2023)

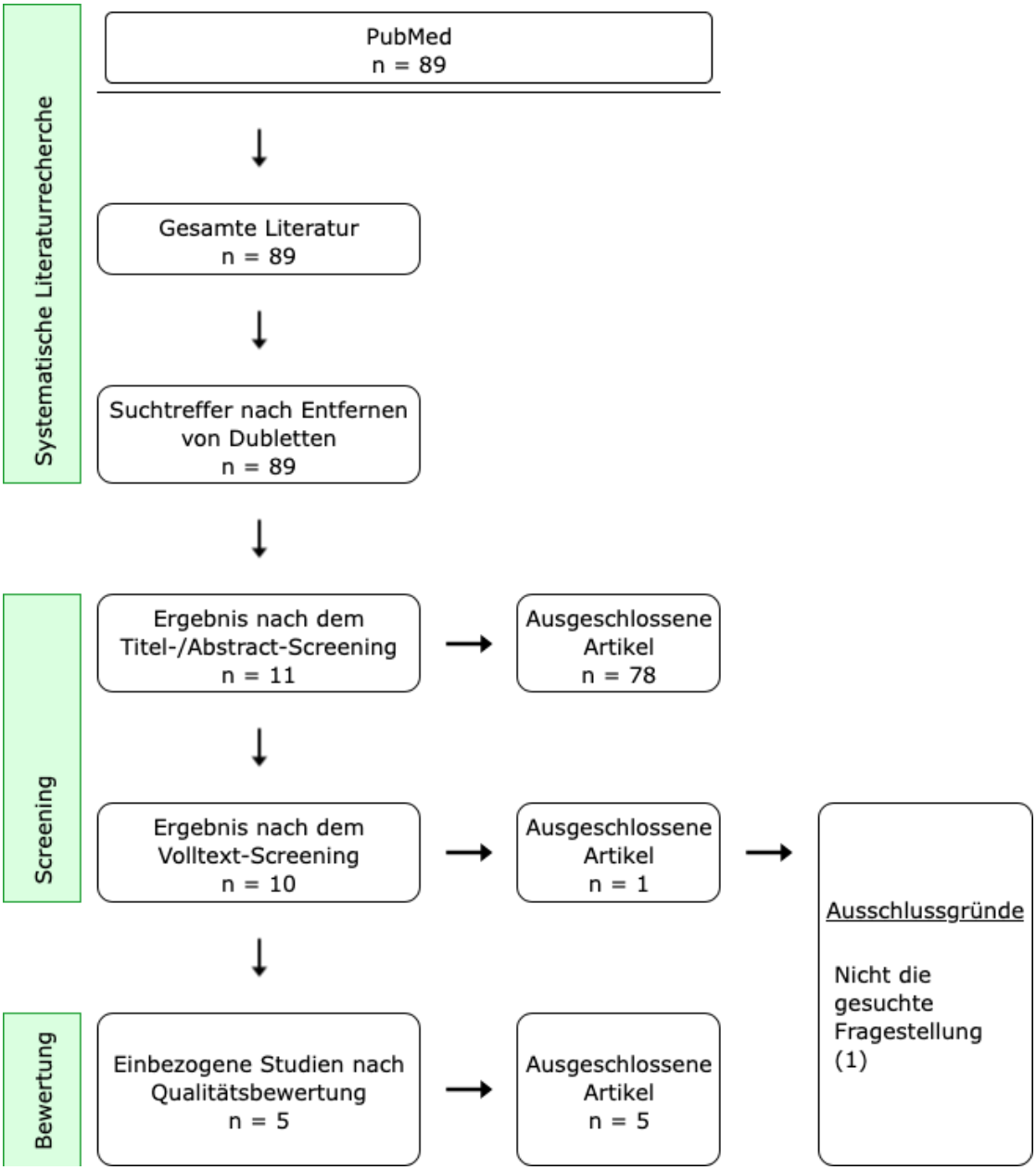
#	Suchbegriffe	Treffer
#1	**"Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2" [Supplementary Concept]** OR "Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2"[tiab] OR PFIC2 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 2[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 2[tiab] OR Benign recurrent intrahepatic cholestasis 2 [tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 2[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 2[tiab] OR PFIC2[tiab] OR PFIC 2[tiab] OR progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab]	712
#2	**Ursodeoxycholic Acid[Mesh]** OR Ursodeoxycholic Acid[tiab] OR Acid, Ursodeoxycholic[tiab] OR Ursacholic Acid[tiab] OR Acid, Ursacholic[tiab] OR Ursodiol[tiab] OR "Deoxyursocholic Acid"[tiab] OR Acid, Deoxyursocholic[tiab] OR Ursolvan[tiab] OR Delursan[tiab] OR Destolit[tiab] OR Sodium Ursodeoxycholate[tiab] OR Ursodeoxycholate, Sodium[tiab] OR Urdox[tiab] OR Urso[tiab] OR Urso Heumann[tiab] OR Ursobilane[tiab] OR Ursochol[tiab] OR Ursofalk[tiab] OR Ursogal[tiab] OR Ursolite[tiab] OR Cholit-Ursan[tiab] OR Cholofalk[tiab] OR UDCA[tiab] OR ursodiol[tiab] OR UDCS[tiab] OR **"Rifampin"[Mesh]** OR Rifampin[tiab] OR Benemycin[tiab] OR Rifampicin[tiab] OR Rimactan[tiab] OR Tubocin[tiab] OR Rifadin[tiab] OR Rimactane[tiab] OR **"Cholestyramine Resin"[Mesh]** OR Colestyramin[tiab] OR Colestyramins[tiab] OR Colestyramine[tiab] OR Colestyramines[tiab] OR Cholestyramine[tiab] OR Cholestyramines[tiab] OR MK-135[tiab] OR MK 135[tiab] OR MK135[tiab] OR Questran[tiab] OR Questrans[tiab] OR Cuemid[tiab] OR Cuemids[tiab] OR Quantalan[tiab] OR Quantalans[tiab] OR IBAT[tiab] OR IBATi[tiab] OR ileal bile transporter inhibitor[tiab] OR A4250[tiab] OR ASBT[tiab] OR GSK2330672[tiab] OR "maralixibat" [Supplementary Concept] OR maralixibat[tiab] OR livmarli[tiab] OR linerixibat[tiab] OR "odevixibat" [Supplementary Concept] OR odevixibat[tiab] OR bylvay[tiab]	44.939
#3	#1 AND #2	121
#4	#1 Abstract available, Deutsch und Englisch	112


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 112
Gesamte Literatur
n = 112
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 112
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 7
Ausgeschlossene Artikel
n = 105
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 5
Ausgeschlossene Artikel
n = 2
Ausschlussgründe
Intervention entspricht nicht PICO (2)
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 4
Ausgeschlossene Artikel
n = 1

PICO 10: AG 5.7

Recherche Pubmed (22.03.2023)

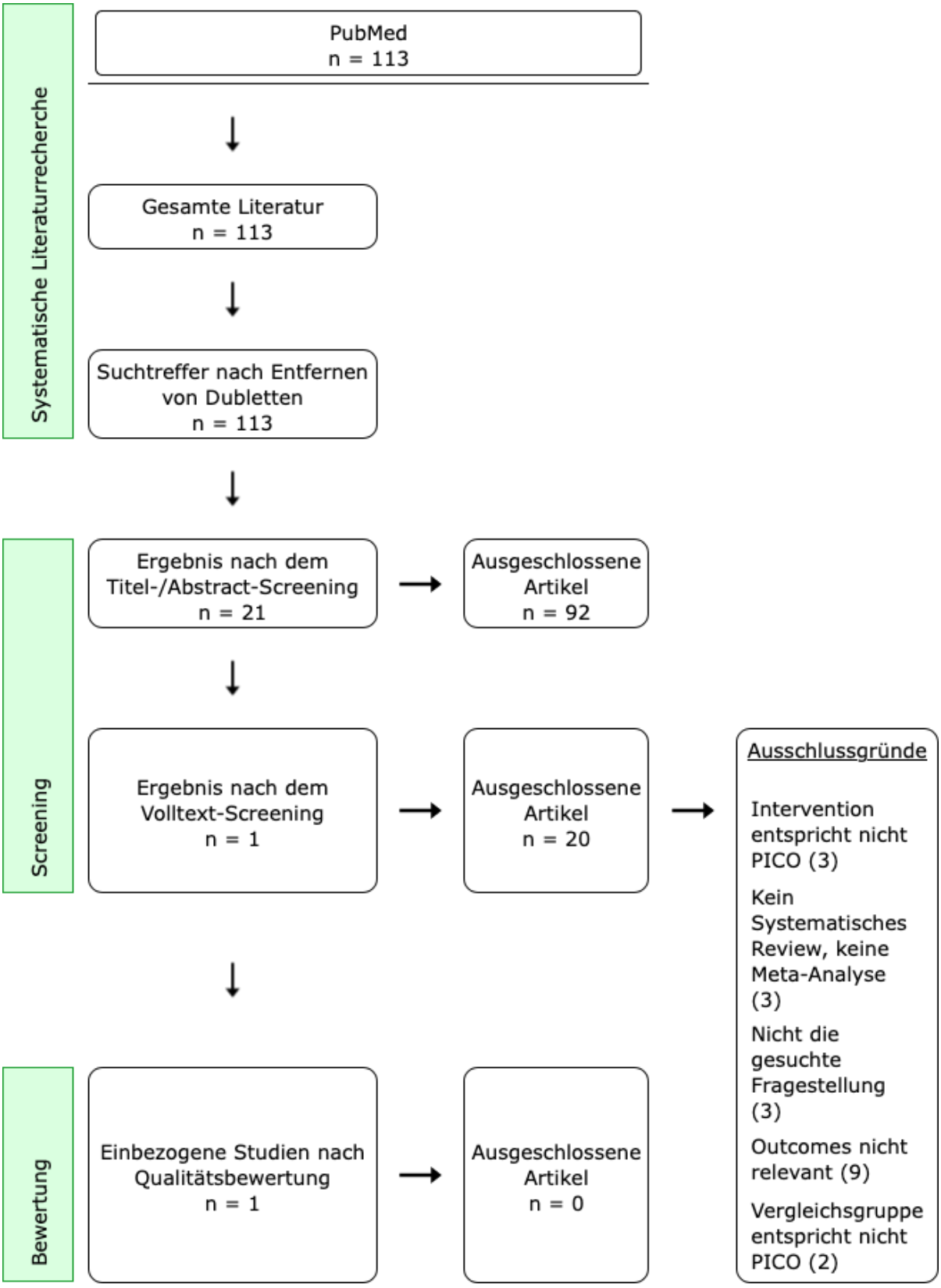
#	Suchbegriffe	Treffer
#1	Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3 [Supplementary Concept] OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3[tiab] OR MDR3 Deficiency[tiab] OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3[tiab] OR Abcb4-Related Intrahepatic Cholestasis[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, with Elevated Serum Gamma-Glutamyltransferase[tiab] OR PFIC3 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis with elevated serum gamma-glutamyltransferase[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 3[tiab] OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3[tiab] OR Low gamma-GT Familial Intrahepatic Cholestasis[tiab] OR PFIC3[tiab] OR PFIC 3[tiab] OR progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab]	715
#2	Ursodeoxycholic Acid[Mesh] OR Ursodeoxycholic Acid[tiab] OR Acid, Ursodeoxycholic[tiab] OR Ursacholic Acid[tiab] OR Acid, Ursacholic[tiab] OR Ursodiol[tiab] OR "Deoxyursocholic Acid"[tiab] OR Acid, Deoxyursocholic[tiab] OR Ursolvan[tiab] OR Delursan[tiab] OR Destolit[tiab] OR Sodium Ursodeoxycholate[tiab] OR Ursodeoxycholate, Sodium[tiab] OR Urdox[tiab] OR Urso[tiab] OR Urso Heumann[tiab] OR Ursobilane[tiab] OR Ursochol[tiab] OR Ursofalk[tiab] OR Ursogal[tiab] OR Ursolite[tiab] OR Cholit-Ursan[tiab] OR Cholofalk[tiab] OR UDCA[tiab] OR ursodiol[tiab] OR UDCS[tiab]	6.945
#3	#1 AND #2	99
#4	#3 Abstract available, Deutsch und Englisch	89


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 89
Gesamte Literatur
n = 89
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 89
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 11
Ausgeschlossene Artikel
n = 78
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 10
Ausgeschlossene Artikel
n = 1
Ausschlussgründe
Nicht die gesuchte Fragestellung (1)
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 5
Ausgeschlossene Artikel
n = 5

PICO 11: AG 5.8

Recherche Pubmed (22.03.2023)

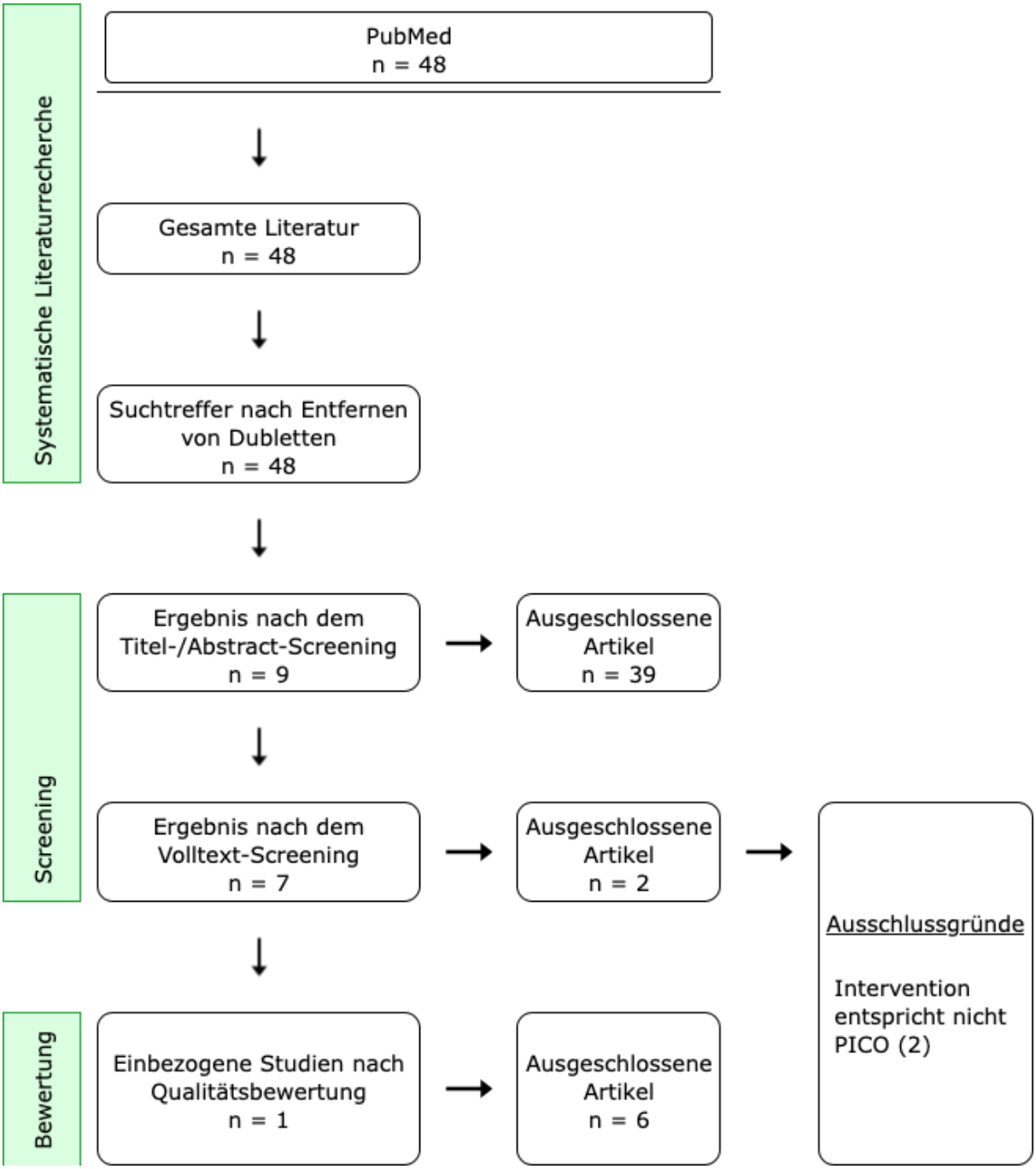
#	Suchbegriffe	Treffer
#1	**Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3 [Supplementary Concept]** OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3[tiab] OR MDR3 Deficiency[tiab] OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3[tiab] OR Abcb4-Related Intrahepatic Cholestasis[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, with Elevated Serum Gamma-Glutamyltransferase[tiab] OR PFIC3 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis with elevated serum gamma-glutamyltransferase[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 3[tiab] OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3[tiab] OR Low gamma-GT Familial Intrahepatic Cholestasis[tiab] OR PFIC3[tiab] OR PFIC 3[tiab] OR progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab] OR Low phospholipid-associated cholelithiasis[tiab] OR Low phospholipid associated cholestasis[tiab] OR LPAC[tiab]	828
#2	**Ursodeoxycholic Acid[Mesh]** OR Ursodeoxycholic Acid[tiab] OR Acid, Ursodeoxycholic[tiab] OR Ursacholic Acid[tiab] OR Acid, Ursacholic[tiab] OR Ursodiol[tiab] OR "Deoxyursocholic Acid"[tiab] OR Acid, Deoxyursocholic[tiab] OR Ursolvan[tiab] OR Delursan[tiab] OR Destolit[tiab] OR Sodium Ursodeoxycholate[tiab] OR Ursodeoxycholate, Sodium[tiab] OR Urdox[tiab] OR Urso[tiab] OR Urso Heumann[tiab] OR Ursobilane[tiab] OR Ursochol[tiab] OR Ursofalk[tiab] OR Ursogal[tiab] OR Ursolite[tiab] OR Cholit-Ursan[tiab] OR Cholofalk[tiab] OR UDCA[tiab] OR ursodiol[tiab] OR UDCS[tiab] OR **"Rifampin"[Mesh]** OR Rifampin[tiab] OR Benemycin[tiab] OR Rifampicin[tiab] OR Rimactan[tiab] OR Tubocin[tiab] OR Rifadin[tiab] OR Rimactane[tiab] OR **"Cholestyramine Resin"[Mesh**] OR Colestyramin[tiab] OR Colestyramins[tiab] OR Colestyramine[tiab] OR Colestyramines[tiab] OR Cholestyramine[tiab] OR Cholestyramines[tiab] OR MK-135[tiab] OR MK 135[tiab] OR MK135[tiab] OR Questran[tiab] OR Questrans[tiab] OR Cuemid[tiab] OR Cuemids[tiab] OR Quantalan[tiab] OR Quantalans[tiab]	43.857
#3	#1 AND #2	125
#4	#1 Abstract available, Deutsch und Englisch	113


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 113
Gesamte Literatur
n = 113
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 113
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 21
Ausgeschlossene Artikel
n = 92
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 1
Ausgeschlossene Artikel
n = 20
Ausschlussgründe
Intervention entspricht nicht PICO (3)
Kein Systematisches Review, keine Meta-Analyse (3)
Nicht die gesuchte Fragestellung (3)
Outcomes nicht relevant (9)
Vergleichsgruppe entspricht nicht PICO (2)
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 1
Ausgeschlossene Artikel
n = 0

PICO 12: AG 5.9

Recherche Pubmed (22.03.2023)

#	Suchbegriffe	Treffer
#1	**"Bile acid synthesis defect, congenital, 1" [Supplementary Concept]** OR "Bile acid synthesis defect, congenital, 1" [tiab] OR 3-beta-hydroxy-delta-5-C27-steroid oxidoreductase deficiency[tiab] OR 3-Beta-Hydroxy-Delta-5-C27-Steroid Oxidoreductase, Deficiency Of[tiab] OR Congenital Bile Acid Synthesis Defect[tiab] OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 4[tiab] OR PFIC4 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 4[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 4[tiab] OR Bile acid synthesis defects[tiab]	223
#2	**"Cholic Acid"[Mesh]** OR Cholic Acid[tiab] OR Cholbam[tiab]	5113
#3	**"Chenodeoxycholic Acid"[Mesh]** OR Acid, Chenodeoxycholic[tiab] OR Chenique Acid[tiab] OR "Acid, Chenique"[tiab] OR "Gallodesoxycholic Acid"[tiab] OR "Acid, Gallodesoxycholic"[tiab] OR Henohol[tiab] OR Chenic Acid[tiab] OR Acid, Chenic[tiab] OR Chenodiol[tiab] OR Chenodeoxycholate[tiab] OR Chenofalk[tiab] OR Chenophalk[tiab] OR Sodium Chenodeoxycholate[tiab] OR Chenodeoxycholate, Sodium[tiab] OR Quenocol[tiab] OR Chenix[tiab] OR Quenobilan[tiab]	4.652
#4	**Ursodeoxycholic Acid[Mesh]** OR Ursodeoxycholic Acid[tiab] OR Acid, Ursodeoxycholic[tiab] OR Ursacholic Acid[tiab] OR Acid, Ursacholic[tiab] OR Ursodiol[tiab] OR "Deoxyursocholic Acid"[tiab] OR Acid, Deoxyursocholic[tiab] OR Ursolvan[tiab] OR Delursan[tiab] OR Destolit[tiab] OR Sodium Ursodeoxycholate[tiab] OR Ursodeoxycholate, Sodium[tiab] OR Urdox[tiab] OR Urso[tiab] OR Urso Heumann[tiab] OR Ursobilane[tiab] OR Ursochol[tiab] OR Ursofalk[tiab] OR Ursogal[tiab] OR Ursolite[tiab] OR Cholit-Ursan[tiab] OR Cholofalk[tiab] OR UDCA[tiab] OR ursodiol[tiab] OR UDCS[tiab]	6.938
#5	#2 OR #3 OR #4	14.712
#6	#1 AND #5	50
#7	Abstract available, Deutsch und Englisch	**48**

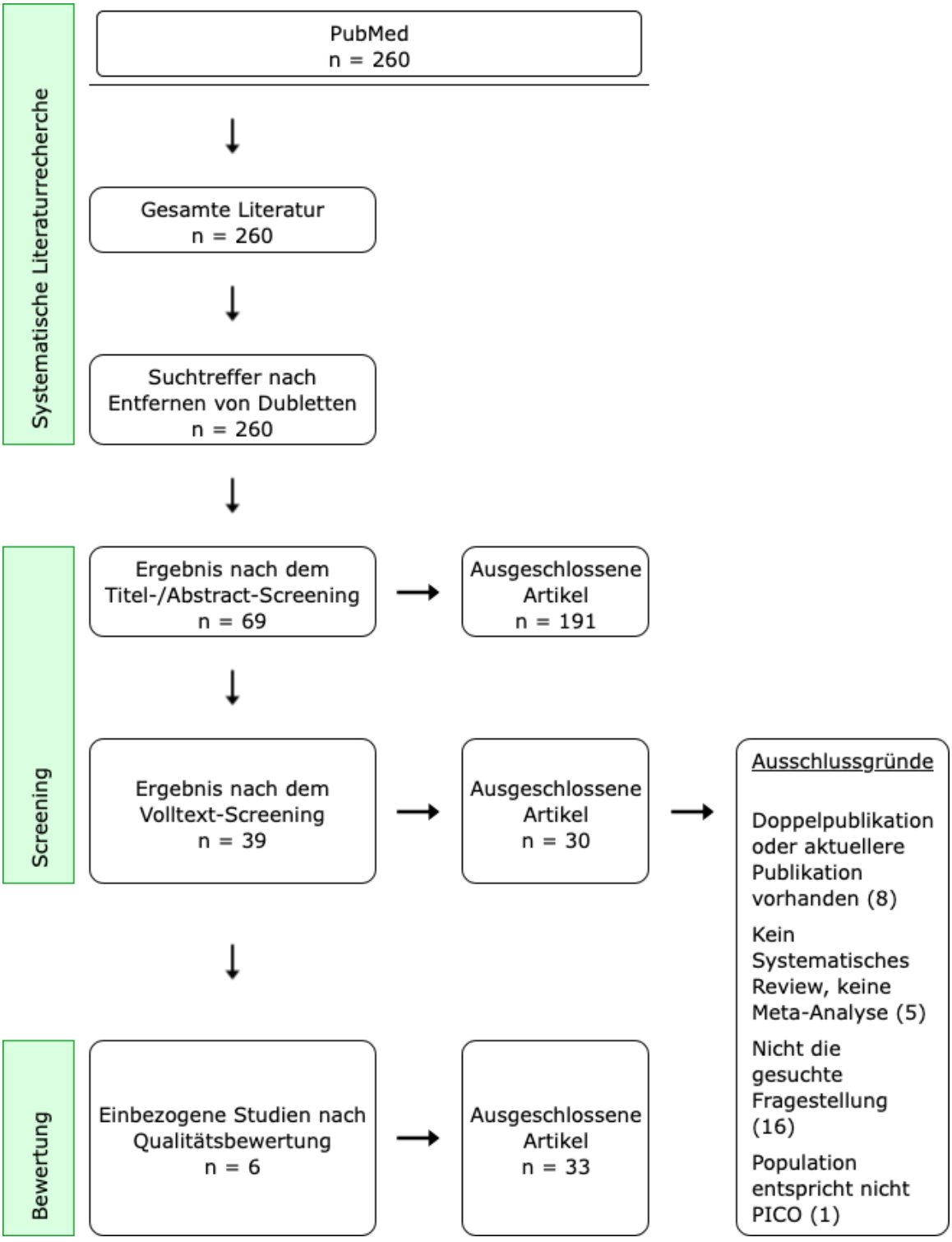

Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 48
Gesamte Literatur
n = 48
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 48
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 9
Ausgeschlossene Artikel
n = 39
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 7
Ausgeschlossene Artikel
n = 2
Ausschlussgründe
Intervention entspricht nicht PICO (2)
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 1
Ausgeschlossene Artikel
n = 6

PICO 13: AG 3.1

Recherche Pubmed (22.03.2023)

#	Suchbegriffe	Treffer
#1	Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1 [Supplementary Concept] OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1[tiab] OR PFIC1[tiab] OR FIC1[tiab] OR Cholestasis, fatal intrahepatic[tiab] OR Byler's disease[tiab] OR PFIC1 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR FIC1 deficiency[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab] OR Byler disease[tiab] OR Summerskill syndrome[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 1[tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 1[tiab]	848
#2	"Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2" [Supplementary Concept] OR "Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2"[tiab] OR PFIC2 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 2[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 2[tiab] OR Benign recurrent intrahepatic cholestasis 2 [tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 2[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 2[tiab] OR PFIC2[tiab] OR PFIC 2[tiab] OR progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab]	712
#3	Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3 [Supplementary Concept] OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3[tiab] OR MDR3 Deficiency[tiab] OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3[tiab] OR Abcb4-Related Intrahepatic Cholestasis[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, with Elevated Serum Gamma-Glutamyltransferase[tiab] OR PFIC3 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis with elevated serum gamma-glutamyltransferase[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 3[tiab] OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3[tiab] OR Low gamma-GT Familial Intrahepatic Cholestasis[tiab] OR PFIC3[tiab] OR PFIC 3[tiab] OR progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab]	715
#4	"Bile acid synthesis defect, congenital, 1" [Supplementary Concept] OR "Bile acid synthesis defect, congenital, 1" [tiab] OR 3-beta-hydroxy-delta-5-C27-steroid oxidoreductase deficiency[tiab] OR 3-Beta-Hydroxy-Delta-5-C27-Steroid Oxidoreductase, Deficiency Of[tiab] OR Congenital Bile Acid Synthesis Defect[tiab] OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 4[tiab] OR PFIC4 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 4[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 4[tiab] OR Bile acid synthesis defects[tiab]	223
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	930
#6	"Genetic Association Studies"[Mesh] OR "Genetic Association Studies"[tiab] OR Association Studies, Genetic[tiab] OR Association Study, Genetic[tiab] OR Genetic Association Study[tiab] OR Studies, Genetic Association[tiab] OR Study, Genetic Association[tiab] OR Genotype-Phenotype Associations[tiab] OR Association, Genotype-Phenotype[tiab] OR Associations, Genotype-Phenotype[tiab] OR Genotype Phenotype Associations[tiab] OR Genotype-Phenotype Correlation[tiab] OR Genotype Phenotype Correlation[tiab] OR Genotype-Phenotype Correlations[tiab] OR Correlation, Genotype-Phenotype[tiab] OR Correlations, Genotype-Phenotype[tiab] OR Genotype Phenotype Correlations[tiab] OR Genotype-Phenotype Association[tiab] OR Genotype Phenotype Association[tiab] OR Candidate Gene Analysis[tiab] OR Analyses, Candidate Gene[tiab] OR Analysis, Candidate Gene[tiab] OR Candidate Gene Analyses[tiab] OR Gene Analyses, Candidate[tiab] OR Gene Analysis, Candidate[tiab] OR Candidate Gene Identification[tiab] OR Gene Identification, Candidate[tiab] OR Identification, Candidate Gene[tiab] OR Candidate Gene Association Study[tiab] OR Gene Discovery[tiab] OR Discovery, Gene[tiab] OR Candidate Gene Association Studies[tiab] OR ATP8B1[tiab] OR ABCB1[tiab] OR ABCB4[tiab] OR TJP2[tiab] OR NR1H4[tiab] OR MYO5B[tiab]	94.279
#7	#5 AND #6	274

#8	Abstract available, Deutsch und Englisch	260

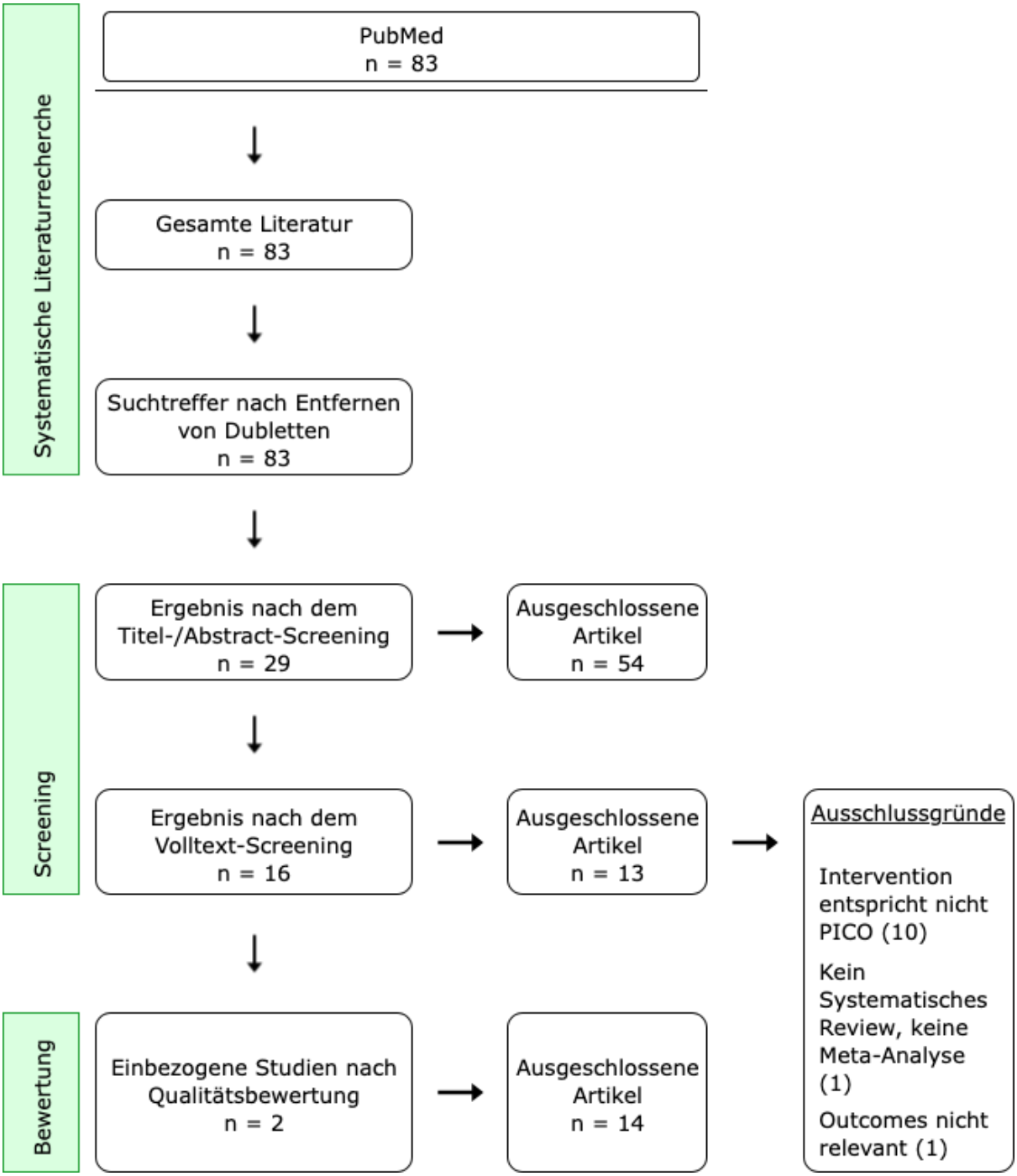

Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 260
Gesamte Literatur
n = 260
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 260
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 69
Ausgeschlossene Artikel
n = 191
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 39
Ausgeschlossene Artikel
n = 30
Ausschlussgründe
Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden (8)
Kein Systematisches Review, keine Meta-Analyse (5)
Nicht die gesuchte Fragestellung (16)
Population entspricht nicht PICO (1)
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 6
Ausgeschlossene Artikel
n = 33

PICO 14: AG 3 und AG 4

Recherche Pubmed (22.03.2023)

#	Suchbegriffe	Treffer
#1	**Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1 [Supplementary Concept]** OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1[tiab] OR PFIC1[tiab] OR FIC1[tiab] OR Cholestasis, fatal intrahepatic[tiab] OR Byler's disease[tiab] OR PFIC1 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR FIC1 deficiency[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab] OR Byler disease[tiab] OR Summerskill syndrome[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 1[tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 1[tiab]	848
#2	**"Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2" [Supplementary Concept**] OR "Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2"[tiab] OR PFIC2 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 2[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 2[tiab] OR Benign recurrent intrahepatic cholestasis 2 [tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 2[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 2[tiab] OR PFIC2[tiab] OR PFIC 2[tiab] OR progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab]	712
#3	**Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3 [Supplementary Concept]** OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3[tiab] OR MDR3 Deficiency[tiab] OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3[tiab] OR Abcb4-Related Intrahepatic Cholestasis[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, with Elevated Serum Gamma-Glutamyltransferase[tiab] OR PFIC3 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis with elevated serum gamma-glutamyltransferase[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 3[tiab] OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3[tiab] OR Low gamma-GT Familial Intrahepatic Cholestasis[tiab] OR PFIC3[tiab] OR PFIC 3[tiab] OR progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab]	715
#4	**Alagille Syndrome[Mesh]** OR ALGS[tiab] OR Alagille Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille[tiab] OR Alagille's Syndrome[tiab] OR Alagilles Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille's[tiab] OR Alagille-Watson Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille-Watson[tiab] OR Arteriohepatic Dysplasia[tiab] OR Cardiovertebral Syndrome[tiab] OR Syndrome, Cardiovertebral[tiab] OR Arteriohepatic Dysplasia[tiab] OR Dysplasia, Arteriohepatic[tiab] OR Dysplasia, Arteriohepatic[tiab] OR Hepatic Ductular Hypoplasia, Syndromatic[tiab] OR "Hepatofacioneurocardiovertebral Syndrome"[tiab] OR Syndrome, Hepatofacioneurocardiovertebral[tiab] OR Watson Alagille Syndrome[tiab] OR Syndrome, Watson Alagille[tiab] OR Watson Miller Syndrome[tiab] OR Syndrome, Watson Miller[tiab] OR Watson-Miller syndrome[tiab] OR syndrome, Watson-Miller[tiab] OR Alagille Watson Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille Watson[tiab] OR Cholestasis with Peripheral Pulmonary Stenosis[tiab] OR Alagille Syndrome 2[tiab] OR Paucity of Interlobular Bile Ducts[tiab] OR Hepatic Ductular Hypoplasia[tiab] OR Ductular Hypoplasia, Hepatic[tiab] OR Hypoplasia, Hepatic Ductular[tiab] OR Alagille Syndrome 1[tiab]	1.277
#5	**"Bile acid synthesis defect, congenital, 1" [Supplementary Concept]** OR "Bile acid synthesis defect, congenital, 1" [tiab] OR 3-beta-hydroxy-delta-5-C27-steroid oxidoreductase deficiency[tiab] OR 3-Beta-Hydroxy-Delta-5-C27-Steroid Oxidoreductase, Deficiency Of[tiab] OR Congenital Bile Acid Synthesis Defect[tiab] OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 4[tiab] OR PFIC4 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 4[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 4[tiab] OR Bile acid synthesis defects[tiab]	223
#6	disorder of bilirubin metabolism[tiab] OR bilirubin metabolic disorder*[tiab] OR genetic cholestatic syndrome*[tiab] OR Hereditary cholestasis[tiab]	49

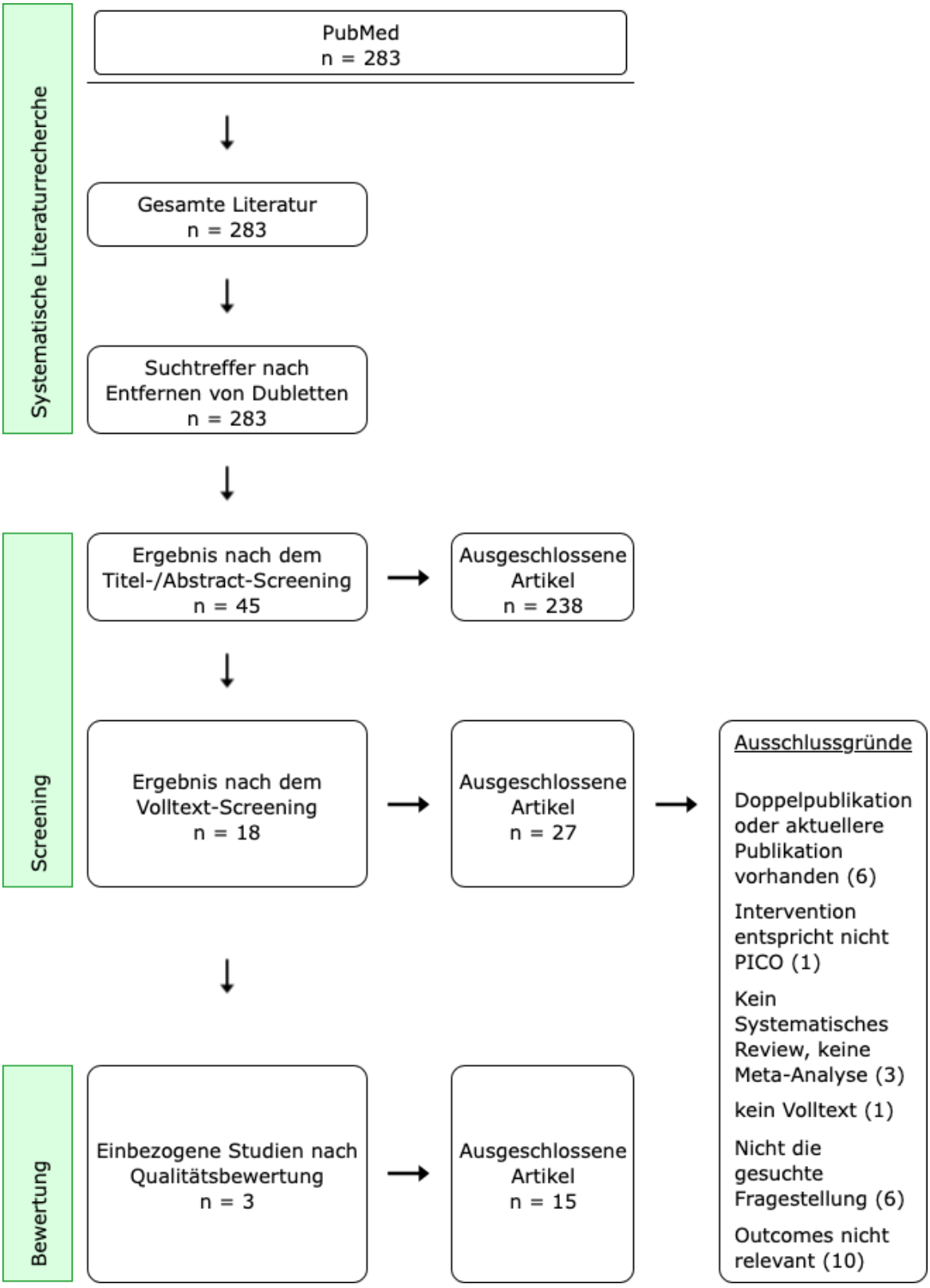
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	2.154
#8	**Carcinoma, Hepatocellular[Mesh]** OR Carcinomas, Hepatocellular[tiab] OR Hepatocellular Carcinomas[tiab] OR Liver Cell Carcinoma, Adult[tiab] OR Liver Cancer, Adult[tiab] OR Adult Liver Cancer[tiab] OR Adult Liver Cancers[tiab] OR Cancer, Adult Liver[tiab] OR Cancers, Adult Liver[tiab] OR Liver Cancers, Adult[tiab] OR Liver Cell Carcinoma[tiab] OR Carcinoma, Liver Cell[tiab] OR Carcinomas, Liver Cell[tiab] OR Cell Carcinoma, Liver[tiab] OR Cell Carcinomas, Liver[tiab] OR Liver Cell Carcinomas[tiab] OR Hepatocellular Carcinoma[tiab] OR Hepatoma[tiab] OR Hepatomas[tiab]	161.710
#9	**"Cholangiocarcinoma"[Mesh]** OR Cholangiocarcinomas[tiab] OR Cholangiocellular Carcinoma[tiab] OR Carcinoma, Cholangiocellular[tiab] OR Carcinomas, Cholangiocellular[tiab] OR Cholangiocellular Carcinomas[tiab] OR Extrahepatic Cholangiocarcinoma[tiab] OR Cholangiocarcinoma, Extrahepatic[tiab] OR Cholangiocarcinomas, Extrahepatic[tiab] OR Extrahepatic Cholangiocarcinomas[tiab] OR Intrahepatic Cholangiocarcinoma[tiab] OR Cholangiocarcinoma, Intrahepatic[tiab] OR Cholangiocarcinomas, Intrahepatic[tiab] OR Intrahepatic Cholangiocarcinomas[tiab]	15.169
#10	#8 OR #9	173.632
#11	#7 AND #10	98
#12	Abstract available, Deutsch und Englisch	**83**


Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 83
Gesamte Literatur
n = 83
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 83
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 29
Ausgeschlossene Artikel
n = 54
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 16
Ausgeschlossene Artikel
n = 13
Ausschlussgründe
Intervention entspricht nicht PICO (10)
Kein Systematisches Review, keine Meta-Analyse (1)
Outcomes nicht relevant (1)
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 2
Ausgeschlossene Artikel
n = 14

PICO 15: AG 3 und AG 5

Recherche Pubmed (22.03.2023)

#	Suchbegriffe	Treffer
#1	**"Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy" [Supplementary Concept]** OR Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy[tiab] OR Recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy[tiab] OR Pregnancy related cholestasis[tiab] OR Pregnancy-Related Cholestasis[tiab] OR Cholestasis, Pregnancy-Related[tiab] OR Obstetric Cholestasis[tiab] OR Cholestasis, intrahepatic of pregnancy[tiab] OR Cholestasis, Intrahepatic, Of Pregnancy[tiab] OR Familial intrahepatic cholestasis of pregnancy[tiab] OR Familial recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy[tiab]	1.560
#2	**Ursodeoxycholic Acid[Mesh]** OR Ursodeoxycholic Acid[tiab] OR Acid, Ursodeoxycholic[tiab] OR Ursacholic Acid[tiab] OR Acid, Ursacholic[tiab] OR Ursodiol[tiab] OR "Deoxyursocholic Acid"[tiab] OR Acid, Deoxyursocholic[tiab] OR Ursolvan[tiab] OR Delursan[tiab] OR Destolit[tiab] OR Sodium Ursodeoxycholate[tiab] OR Ursodeoxycholate, Sodium[tiab] OR Urdox[tiab] OR Urso[tiab] OR Urso Heumann[tiab] OR Ursobilane[tiab] OR Ursochol[tiab] OR Ursofalk[tiab] OR Ursogal[tiab] OR Ursolite[tiab] OR Cholit-Ursan[tiab] OR Cholofalk[tiab] OR UDCA[tiab] OR ursodiol[tiab] OR UDCS[tiab]	6.945
#3	#1 AND #2	343
#4	Abstract available, Deutsch und Englisch	**283**

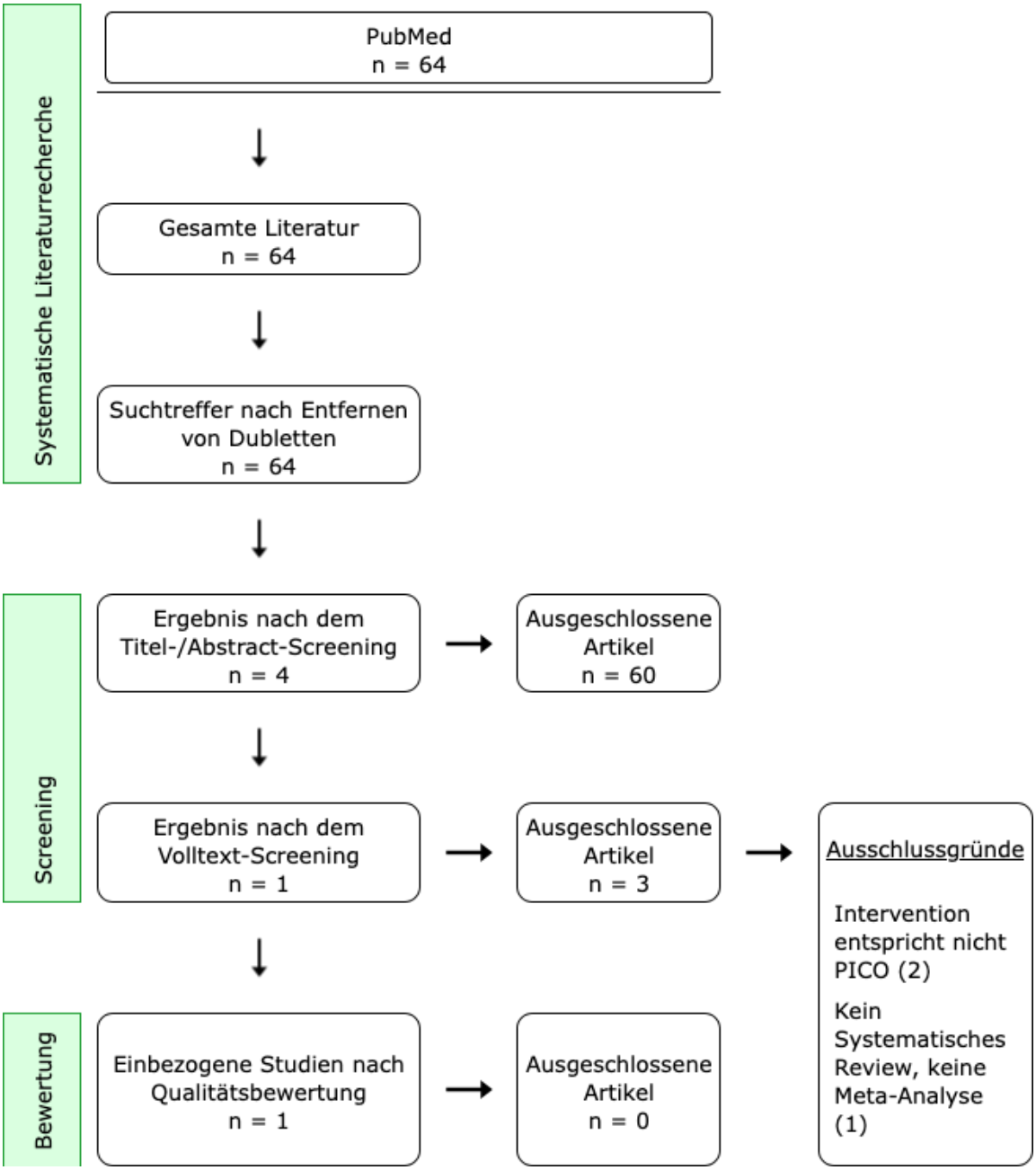

Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 283
Gesamte Literatur
n = 283
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 283
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 45
Ausgeschlossene Artikel
n = 238
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 18
Ausgeschlossene Artikel
n = 27
Ausschlussgründe
Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden (6)
Intervention entspricht nicht PICO (1)
Kein Systematisches Review, keine Meta-Analyse (3)
kein Volltext (1)
Nicht die gesuchte Fragestellung (6)
Outcomes nicht relevant (10)
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 3
Ausgeschlossene Artikel
n = 15

PICO 16: AG 4

Recherche Pubmed (22.03.2023)

#	Suchbegriffe	Treffer
#1	**Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1 [Supplementary Concept]** OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1[tiab] OR PFIC1[tiab] OR FIC1[tiab] OR Cholestasis, fatal intrahepatic[tiab] OR Byler's disease[tiab] OR PFIC1 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR FIC1 deficiency[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab] OR Byler disease[tiab] OR Summerskill syndrome[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 1[tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 1[tiab]	848
#2	**"Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2" [Supplementary Concept]** OR "Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2"[tiab] OR PFIC2 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 2[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 2[tiab] OR Benign recurrent intrahepatic cholestasis 2 [tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 2[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 2[tiab] OR PFIC2[tiab] OR PFIC 2[tiab] OR progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab]	712
#3	**Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3 [Supplementary Concept]** OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3[tiab] OR MDR3 Deficiency[tiab] OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3[tiab] OR Abcb4-Related Intrahepatic Cholestasis[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, with Elevated Serum Gamma-Glutamyltransferase[tiab] OR PFIC3 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis with elevated serum gamma-glutamyltransferase[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 3[tiab] OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3[tiab] OR Low gamma-GT Familial Intrahepatic Cholestasis[tiab] OR PFIC3[tiab] OR PFIC 3[tiab] OR progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab]	715
#4	**Alagille Syndrome[Mesh]** OR ALGS[tiab] OR Alagille Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille[tiab] OR Alagille's Syndrome[tiab] OR Alagilles Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille's[tiab] OR Alagille-Watson Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille-Watson[tiab] OR Arteriohepatic Dysplasia[tiab] OR Cardiovertebral Syndrome[tiab] OR Syndrome, Cardiovertebral[tiab] OR Arteriohepatic Dysplasia[tiab] OR Dysplasia, Arteriohepatic[tiab] OR Dysplasia, Arteriohepatic[tiab] OR Hepatic Ductular Hypoplasia, Syndromatic[tiab] OR "Hepatofacioneurocardiovertebral Syndrome"[tiab] OR Syndrome, Hepatofacioneurocardiovertebral[tiab] OR Watson Alagille Syndrome[tiab] OR Syndrome, Watson Alagille[tiab] OR Watson Miller Syndrome[tiab] OR Syndrome, Watson Miller[tiab] OR Watson-Miller syndrome[tiab] OR syndrome, Watson-Miller[tiab] OR Alagille Watson Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille Watson[tiab] OR Cholestasis with Peripheral Pulmonary Stenosis[tiab] OR Alagille Syndrome 2[tiab] OR Paucity of Interlobular Bile Ducts[tiab] OR Hepatic Ductular Hypoplasia[tiab] OR Ductular Hypoplasia, Hepatic[tiab] OR Hypoplasia, Hepatic Ductular[tiab] OR Alagille Syndrome 1[tiab]	1.277
#5	**"Bile acid synthesis defect, congenital, 1" [Supplementary Concept]** OR "Bile acid synthesis defect, congenital, 1" [tiab] OR 3-beta-hydroxy-delta-5-C27-steroid oxidoreductase deficiency[tiab] OR 3-Beta-Hydroxy-Delta-5-C27-Steroid Oxidoreductase, Deficiency Of[tiab] OR Congenital Bile Acid Synthesis Defect[tiab] OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 4[tiab] OR PFIC4 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 4[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 4[tiab] OR Bile acid synthesis defects[tiab]	223
#6	disorder of bilirubin metabolism[tiab] OR bilirubin metabolic disorder*[tiab] OR genetic cholestatic syndrome*[tiab] OR Hereditary cholestasis[tiab]	49
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	2.154

#8	**"Elasticity Imaging Techniques"[Mesh]** OR Elasticity Imaging Technique[tiab] OR Imaging Technique, Elasticity[tiab] OR Imaging Techniques, Elasticity[tiab] OR Technique, Elasticity Imaging[tiab] OR Techniques, Elasticity Imaging[tiab] OR Tissue Elasticity Imaging[tiab] OR Elasticity Imaging, Tissue[tiab] OR Elasticity Imagings, Tissue[tiab] OR Imaging, Tissue Elasticity[tiab] OR Imagings, Tissue Elasticity[tiab] OR Tissue Elasticity Imagings[tiab] OR Elastography[tiab] OR Elastographies[tiab] OR Vibro-Acoustography[tiab] OR Vibro Acoustography[tiab] OR Vibro-Acoustographies[tiab] OR Magnetic Resonance Elastography[tiab] OR Elastographies, Magnetic Resonance[tiab] OR Elastography, Magnetic Resonance[tiab] OR Magnetic Resonance Elastographies[tiab] OR Resonance Elastographies, Magnetic[tiab] OR Resonance Elastography, Magnetic[tiab] OR Sonoelastography[tiab] OR Sonoelastographies[tiab] OR Acoustic Radiation Force Impulse Imaging[tiab] OR ARFI Imaging[tiab] OR ARFI Imagings[tiab] OR Imaging, ARFI[tiab] OR Imagings, ARFI[tiab] OR Elastograms[tiab] OR Elastogram[tiab] OR transient elastograph*[tiab] OR shearwave elastograph*[tiab] OR shear wave elastograph*[tiab] OR fibroscan[tiab]	22.557
#9	**"Transaminases"[Mesh]** OR Aminotransferases[tiab] OR Aminotransferase[tiab] OR Transaminase[tiab]	108.876
#10	#7 OR #8	130.181
#11	#6 AND #9	70
#12	Abstract available, Deutsch und Englisch	**64**

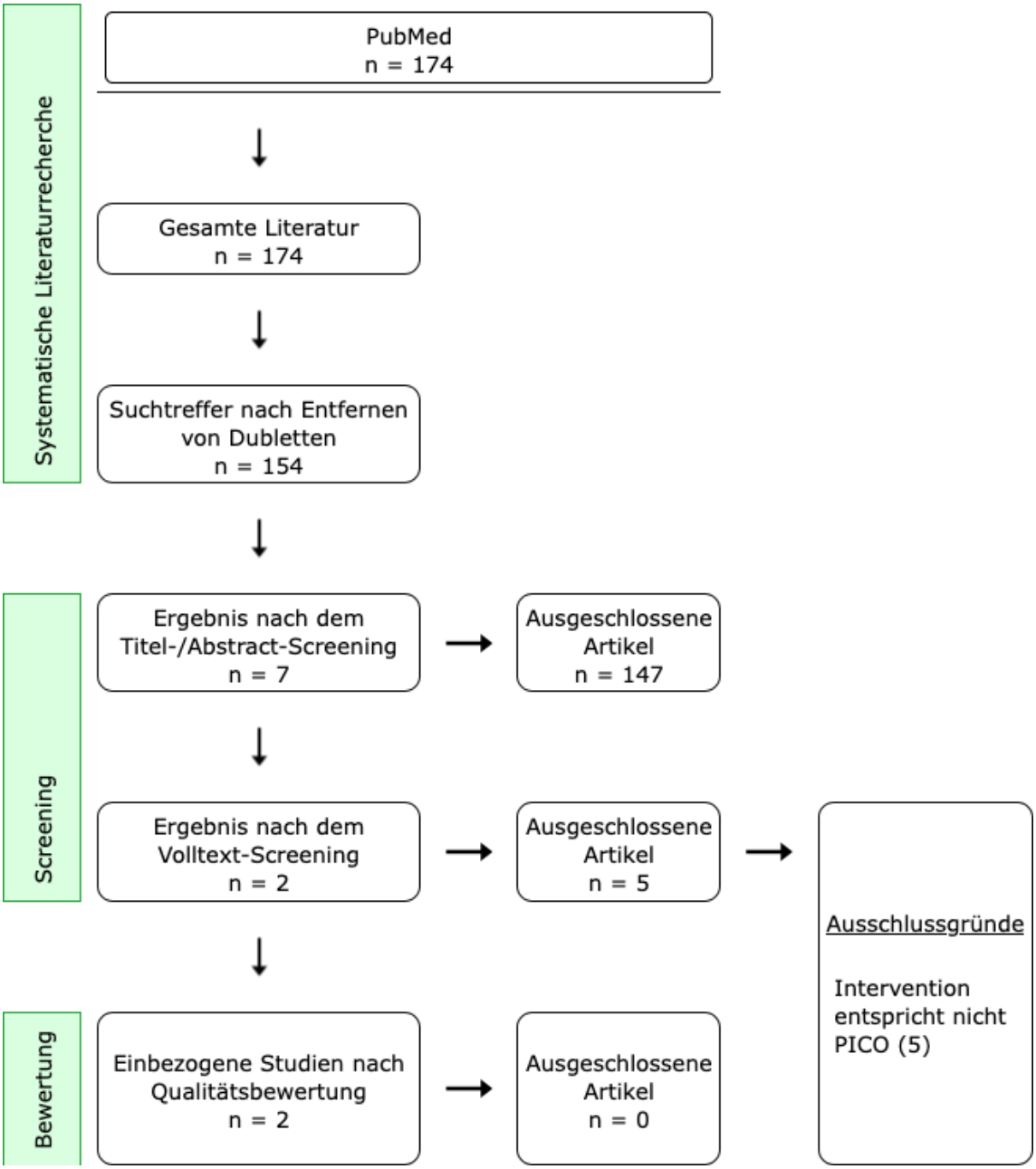

Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 64
Gesamte Literatur
n = 64
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 64
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 4
Ausgeschlossene Artikel
n = 60
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 1
Ausgeschlossene Artikel
n = 3
Ausschlussgründe
Intervention entspricht nicht PICO (2)
Kein Systematisches Review, keine Meta-Analyse (1)
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 1
Ausgeschlossene Artikel
n = 0

PICO 17: AG 5

Recherche Pubmed (22.03.2023)

#	Suchbegriffe	Treffer
#1	**Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1 [Supplementary Concept]** OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1[tiab] OR PFIC1[tiab] OR FIC1[tiab] OR Cholestasis, fatal intrahepatic[tiab] OR Byler's disease[tiab] OR PFIC1 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR FIC1 deficiency[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab] OR Byler disease[tiab] OR Summerskill syndrome[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 1[tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 1[tiab]	848
#2	**"Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2" [Supplementary Concept]** OR "Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2"[tiab] OR PFIC2 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 2[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 2[tiab] OR Benign recurrent intrahepatic cholestasis 2 [tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 2[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 2[tiab] OR PFIC2[tiab] OR PFIC 2[tiab] OR progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab]	712
#3	**Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3 [Supplementary Concept]** OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3[tiab] OR MDR3 Deficiency[tiab] OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3[tiab] OR Abcb4-Related Intrahepatic Cholestasis[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, with Elevated Serum Gamma-Glutamyltransferase[tiab] OR PFIC3 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis with elevated serum gamma-glutamyltransferase[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 3[tiab] OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3[tiab] OR Low gamma-GT Familial Intrahepatic Cholestasis[tiab] OR PFIC3[tiab] OR PFIC 3[tiab] OR progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab]	715
#4	**Alagille Syndrome[Mesh]** OR ALGS[tiab] OR Alagille Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille[tiab] OR Alagille's Syndrome[tiab] OR Alagilles Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille's[tiab] OR Alagille-Watson Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille-Watson[tiab] OR Arteriohepatic Dysplasia[tiab] OR Cardiovertebral Syndrome[tiab] OR Syndrome, Cardiovertebral[tiab] OR Arteriohepatic Dysplasia[tiab] OR Dysplasia, Arteriohepatic[tiab] OR Dysplasia, Arteriohepatic[tiab] OR Hepatic Ductular Hypoplasia, Syndromatic[tiab] OR "Hepatofacioneurocardiovertebral Syndrome"[tiab] OR Syndrome, Hepatofacioneurocardiovertebral[tiab] OR Watson Alagille Syndrome[tiab] OR Syndrome, Watson Alagille[tiab] OR Watson Miller Syndrome[tiab] OR Syndrome, Watson Miller[tiab] OR Watson-Miller syndrome[tiab] OR syndrome, Watson-Miller[tiab] OR Alagille Watson Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille Watson[tiab] OR Cholestasis with Peripheral Pulmonary Stenosis[tiab] OR Alagille Syndrome 2[tiab] OR Paucity of Interlobular Bile Ducts[tiab] OR Hepatic Ductular Hypoplasia[tiab] OR Ductular Hypoplasia, Hepatic[tiab] OR Hypoplasia, Hepatic Ductular[tiab] OR Alagille Syndrome 1[tiab]	1.277
#5	**"Bile acid synthesis defect, congenital, 1" [Supplementary Concept]** OR "Bile acid synthesis defect, congenital, 1" [tiab] OR 3-beta-hydroxy-delta-5-C27-steroid oxidoreductase deficiency[tiab] OR 3-Beta-Hydroxy-Delta-5-C27-Steroid Oxidoreductase, Deficiency Of[tiab] OR Congenital Bile Acid Synthesis Defect[tiab] OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 4[tiab] OR PFIC4 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 4[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 4[tiab] OR Bile acid synthesis defects[tiab]	223
#6	disorder of bilirubin metabolism[tiab] OR bilirubin metabolic disorder*[tiab] OR genetic cholestatic syndrome*[tiab] OR Hereditary cholestasis[tiab]	49
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	2.154

#8	biliary diversion[tiab] OR bile diversion[tiab] OR "**Biliary Tract Surgical Procedures"[Mesh]** OR Biliary Tract Surgical Procedures[tiab] OR Surgical Procedure, Biliary[tiab] OR Surgical Procedures, Biliary[tiab] OR Biliary Tract Surgical Procedure[tiab] OR Surgical Procedure, Biliary Tract[tiab] OR Surgical Procedures, Biliary Tract[tiab] OR Biliary Surgical Procedure[tiab] OR Biliary Surgical Procedures[tiab] OR percutaneous transhepatic biliary drainage[tiab] OR PTCD[tiab] OR PTHC[tiab] OR PTC[tiab] OR biliary drainage[tiab]	65.816
#9	#7 AND #8	172
#10	Abstract available, Deutsch und Englisch	**154**

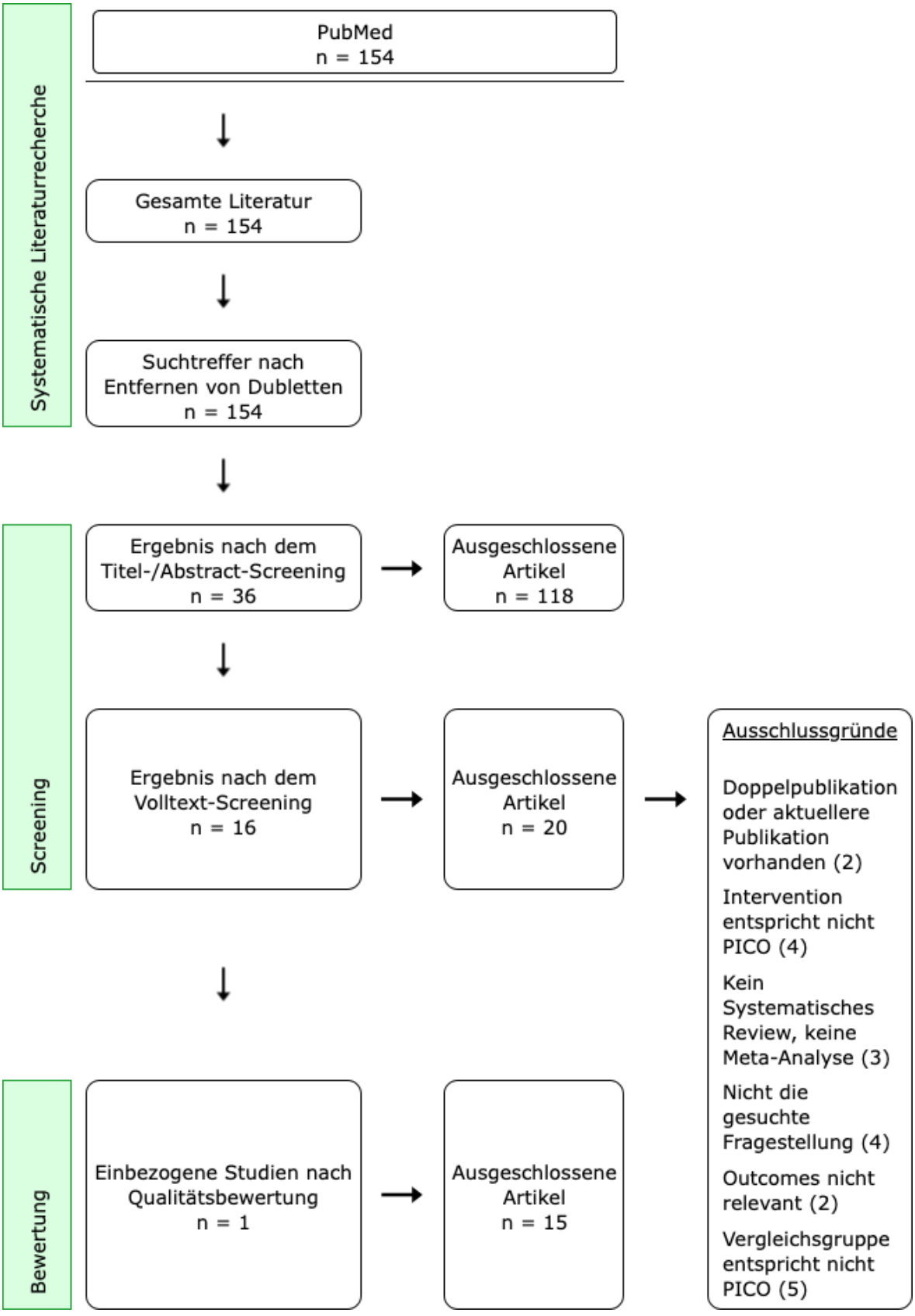

Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 174
Gesamte Literatur
n = 174
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 154
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 7
Ausgeschlossene Artikel
n = 147
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 2
Ausgeschlossene Artikel
n = 5
Ausschlussgründe
Intervention entspricht nicht PICO (5)
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 2
Ausgeschlossene Artikel
n = 0

PICO 18: AG 5

Recherche Pubmed ohne Beschränkung des Publikationstyps (18.07.2022)

#	Suchbegriffe	Treffer
#1	**Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1 [Supplementary Concept]** OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1[tiab] OR PFIC1[tiab] OR FIC1[tiab] OR Cholestasis, fatal intrahepatic[tiab] OR Byler's disease[tiab] OR PFIC1 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR FIC1 deficiency[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab] OR Byler disease[tiab] OR Summerskill syndrome[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 1[tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 1[tiab]	848
#2	**"Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2" [Supplementary Concept]** OR "Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2"[tiab] OR PFIC2 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 2[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 2[tiab] OR Benign recurrent intrahepatic cholestasis 2 [tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 2[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 2[tiab] OR PFIC2[tiab] OR PFIC 2[tiab] OR progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab]	712
#3	**Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3 [Supplementary Concept]** OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3[tiab] OR MDR3 Deficiency[tiab] OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3[tiab] OR Abcb4-Related Intrahepatic Cholestasis[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, with Elevated Serum Gamma-Glutamyltransferase[tiab] OR PFIC3 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis with elevated serum gamma-glutamyltransferase[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 3[tiab] OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3[tiab] OR Low gamma-GT Familial Intrahepatic Cholestasis[tiab] OR PFIC3[tiab] OR PFIC 3[tiab] OR progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab]	715
#4	**Alagille Syndrome[Mesh]** OR ALGS[tiab] OR Alagille Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille[tiab] OR Alagille's Syndrome[tiab] OR Alagilles Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille's[tiab] OR Alagille-Watson Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille-Watson[tiab] OR Arteriohepatic Dysplasia[tiab] OR Cardiovertebral Syndrome[tiab] OR Syndrome, Cardiovertebral[tiab] OR Arteriohepatic Dysplasia[tiab] OR Dysplasia, Arteriohepatic[tiab] OR Dysplasia, Arteriohepatic[tiab] OR Hepatic Ductular Hypoplasia, Syndromatic[tiab] OR "Hepatofacioneurocardiovertebral Syndrome"[tiab] OR Syndrome, Hepatofacioneurocardiovertebral[tiab] OR Watson Alagille Syndrome[tiab] OR Syndrome, Watson Alagille[tiab] OR Watson Miller Syndrome[tiab] OR Syndrome, Watson Miller[tiab] OR Watson-Miller syndrome[tiab] OR syndrome, Watson-Miller[tiab] OR Alagille Watson Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille Watson[tiab] OR Cholestasis with Peripheral Pulmonary Stenosis[tiab] OR Alagille Syndrome 2[tiab] OR Paucity of Interlobular Bile Ducts[tiab] OR Hepatic Ductular Hypoplasia[tiab] OR Ductular Hypoplasia, Hepatic[tiab] OR Hypoplasia, Hepatic Ductular[tiab] OR Alagille Syndrome 1[tiab]	1.277
#5	**"Bile acid synthesis defect, congenital, 1" [Supplementary Concept]** OR "Bile acid synthesis defect, congenital, 1" [tiab] OR 3-beta-hydroxy-delta-5-C27-steroid oxidoreductase deficiency[tiab] OR 3-Beta-Hydroxy-Delta-5-C27-Steroid Oxidoreductase, Deficiency Of[tiab] OR Congenital Bile Acid Synthesis Defect[tiab] OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 4[tiab] OR PFIC4 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 4[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 4[tiab] OR Bile acid synthesis defects[tiab]	223
#6	disorder of bilirubin metabolism[tiab] OR bilirubin metabolic disorder*[tiab] OR genetic cholestatic syndrome*[tiab] OR Hereditary cholestasis[tiab]	49
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	2.154

#8	biliary diversion[tiab] OR bile diversion[tiab] OR "**Biliary Tract Surgical Procedures"[Mesh]** OR Biliary Tract Surgical Procedures[tiab] OR Surgical Procedure, Biliary[tiab] OR Surgical Procedures, Biliary[tiab] OR Biliary Tract Surgical Procedure[tiab] OR Surgical Procedure, Biliary Tract[tiab] OR Surgical Procedures, Biliary Tract[tiab] OR Biliary Surgical Procedure[tiab] OR Biliary Surgical Procedures[tiab] OR percutaneous transhepatic biliary drainage[tiab] OR PTCD[tiab] OR PTHC[tiab] OR PTC[tiab] OR biliary drainage[tiab]	65.816
#9	#7 AND #8	172
#10	Abstract available, Deutsch und Englisch	**154**

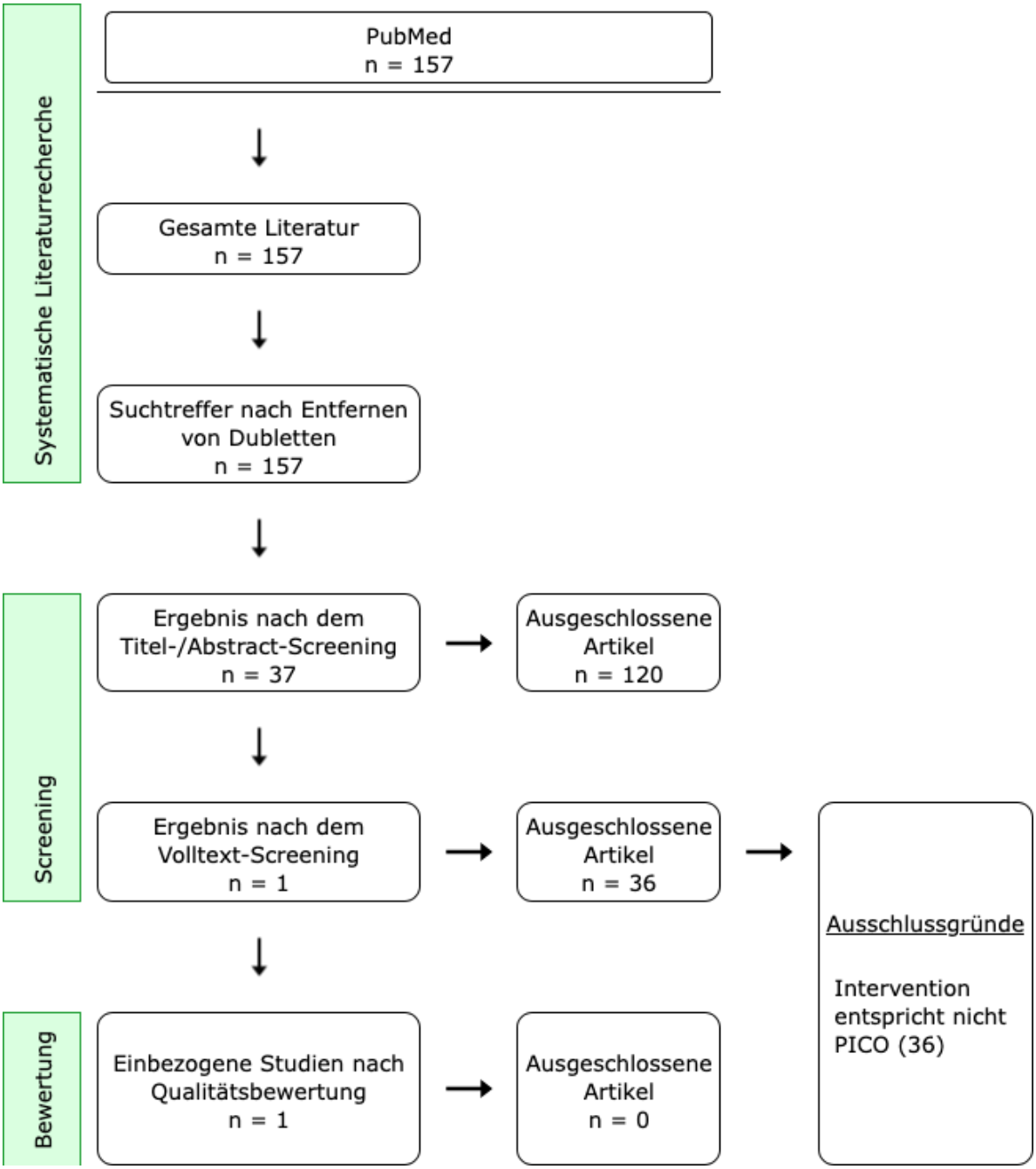

Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 154
Gesamte Literatur
n = 154
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 154
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 36
Ausgeschlossene Artikel
n = 118
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 16
Ausgeschlossene Artikel
n = 20
Ausschlussgründe
Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden (2)
Intervention entspricht nicht PICO (4)
Kein Systematisches Review, keine Meta-Analyse (3)
Nicht die gesuchte Fragestellung (4)
Outcomes nicht relevant (2)
Vergleichsgruppe entspricht nicht PICO (5)
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 1
Ausgeschlossene Artikel
n = 15

PICO 19: AG 5

Recherche Pubmed ohne (22.03.2023)

#	Suchbegriffe	Treffer
#1	Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1 [Supplementary Concept] OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1[tiab] OR PFIC1[tiab] OR FIC1[tiab] OR Cholestasis, fatal intrahepatic[tiab] OR Byler's disease[tiab] OR PFIC1 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR FIC1 deficiency[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab] OR Byler disease[tiab] OR Summerskill syndrome[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 1[tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 1[tiab]	848
#2	"Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2" [Supplementary Concept] OR "Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2"[tiab] OR PFIC2 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 2[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 2[tiab] OR Benign recurrent intrahepatic cholestasis 2 [tiab] OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 2[tiab] OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 2[tiab] OR PFIC2[tiab] OR PFIC 2[tiab] OR progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab]	712
#3	Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3 [Supplementary Concept] OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3[tiab] OR MDR3 Deficiency[tiab] OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3[tiab] OR Abcb4-Related Intrahepatic Cholestasis[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, with Elevated Serum Gamma-Glutamyltransferase[tiab] OR PFIC3 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis with elevated serum gamma-glutamyltransferase[tiab] OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 3[tiab] OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3[tiab] OR Low gamma-GT Familial Intrahepatic Cholestasis[tiab] OR PFIC3[tiab] OR PFIC 3[tiab] OR progressive familial intrahepatic cholestasis[tiab]	715
#4	Alagille Syndrome[Mesh] OR ALGS[tiab] OR Alagille Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille[tiab] OR Alagille's Syndrome[tiab] OR Alagilles Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille's[tiab] OR Alagille-Watson Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille-Watson[tiab] OR Arteriohepatic Dysplasia[tiab] OR Cardiovertebral Syndrome[tiab] OR Syndrome, Cardiovertebral[tiab] OR Arteriohepatic Dysplasia[tiab] OR Dysplasia, Arteriohepatic[tiab] OR Dysplasia, Arteriohepatic[tiab] OR Hepatic Ductular Hypoplasia, Syndromatic[tiab] OR "Hepatofacioneurocardiovertebral Syndrome"[tiab] OR Syndrome, Hepatofacioneurocardiovertebral[tiab] OR Watson Alagille Syndrome[tiab] OR Syndrome, Watson Alagille[tiab] OR Watson Miller Syndrome[tiab] OR Syndrome, Watson Miller[tiab] OR Watson-Miller syndrome[tiab] OR syndrome, Watson-Miller[tiab] OR Alagille Watson Syndrome[tiab] OR Syndrome, Alagille Watson[tiab] OR Cholestasis with Peripheral Pulmonary Stenosis[tiab] OR Alagille Syndrome 2[tiab] OR Paucity of Interlobular Bile Ducts[tiab] OR Hepatic Ductular Hypoplasia[tiab] OR Ductular Hypoplasia, Hepatic[tiab] OR Hypoplasia, Hepatic Ductular[tiab] OR Alagille Syndrome 1[tiab]	1.277
#5	"Bile acid synthesis defect, congenital, 1" [Supplementary Concept] OR "Bile acid synthesis defect, congenital, 1" [tiab] OR 3-beta-hydroxy-delta-5-C27-steroid oxidoreductase deficiency[tiab] OR 3-Beta-Hydroxy-Delta-5-C27-Steroid Oxidoreductase, Deficiency Of[tiab] OR Congenital Bile Acid Synthesis Defect[tiab] OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 4[tiab] OR PFIC4 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 4[tiab] OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 4[tiab] OR Bile acid synthesis defects[tiab]	223
#6	disorder of bilirubin metabolism[tiab] OR bilirubin metabolic disorder*[tiab] OR genetic cholestatic syndrome*[tiab] OR Hereditary cholestasis[tiab]	49
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	2.154
#7	"Surgical Stomas"[Mesh] OR Surgical Stomas[tiab] OR stoma*[tiab]	189.236

#8	biliary diversion[tiab] OR bile diversion[tiab] OR "Biliary Tract Surgical Procedures"[Mesh] OR Biliary Tract Surgical Procedures[tiab] OR Surgical Procedure, Biliary[tiab] OR Surgical Procedures, Biliary[tiab] OR Biliary Tract Surgical Procedure[tiab] OR Surgical Procedure, Biliary Tract[tiab] OR Surgical Procedures, Biliary Tract[tiab] OR Biliary Surgical Procedure[tiab] OR Biliary Surgical Procedures[tiab] OR percutaneous transhepatic biliary drainage[tiab] OR PTCD[tiab] OR PTHC[tiab] OR PTC[tiab] OR biliary drainage[tiab]	65.816
#9	#7 OR #8	254.284
#8	#6 AND #9	175
#9	Abstract available, Deutsch und Englisch	157

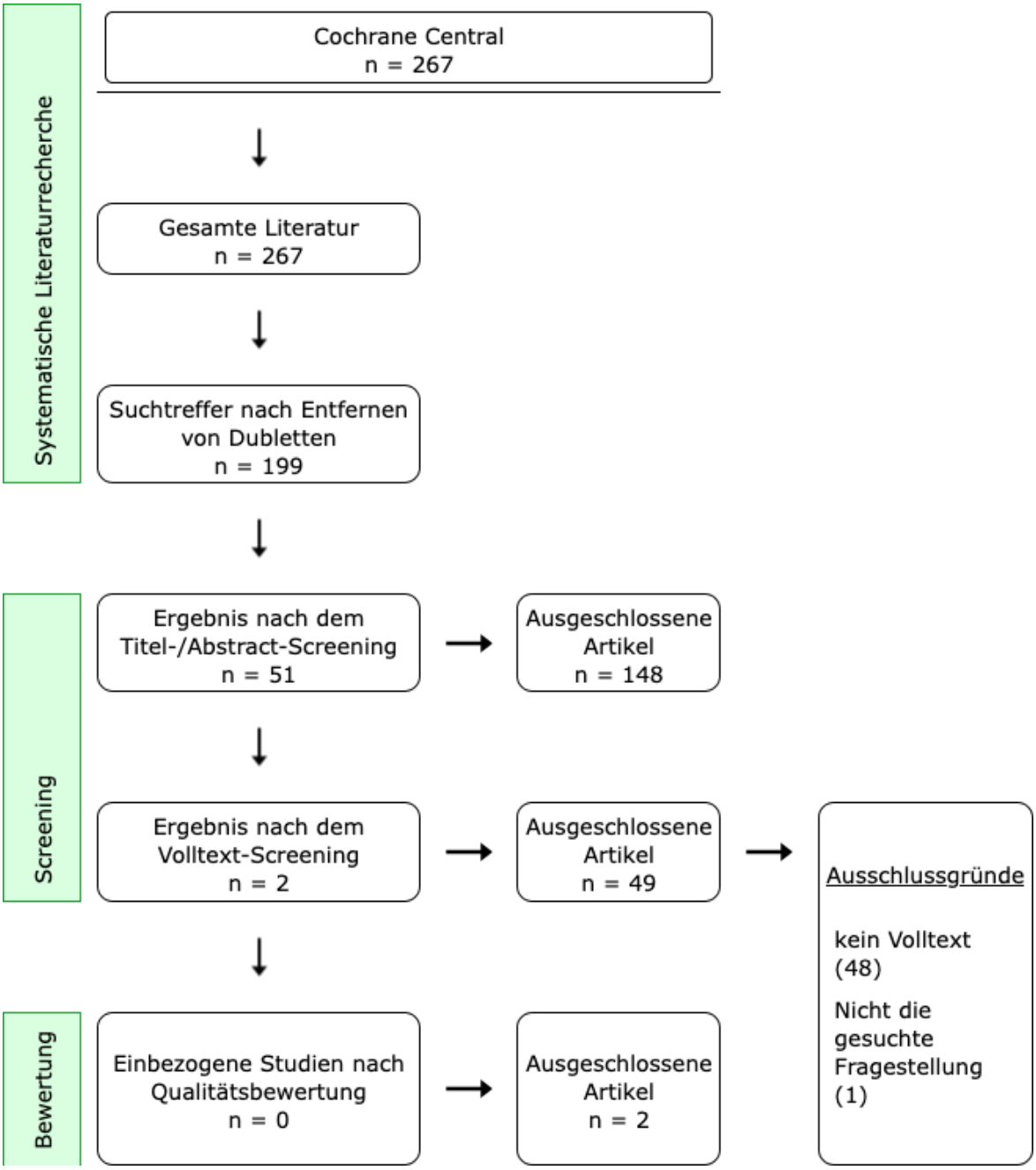

Systematische Literaturrecherche
PubMed
n = 157
Gesamte Literatur
n = 157
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 157
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 37
Ausgeschlossene Artikel
n = 120
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 1
Ausgeschlossene Artikel
n = 36
Ausschlussgründe
Intervention entspricht nicht PICO (36)
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 1
Ausgeschlossene Artikel
n = 0

PICO übergreifende Suche in Cochrane CENTRAL

Recherche Cochrane Central (22.03.2023)

ID	Search	Hits
#1	(Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1 OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1 OR FIC1 OR Cholestasis, fatal intrahepatic OR Byler's disease OR PFIC1 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 1 OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 OR FIC1 deficiency OR Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 OR Progressive familial intrahepatic cholestasis OR Byler disease OR Summerskill syndrome OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 1 OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 1 OR PFIC 1 OR PFIC1):ti,ab,kw	74
#2	("Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2" OR "Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2" OR PFIC2 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 2 OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 2 OR Benign recurrent intrahepatic cholestasis 2 OR Cholestasis, benign recurrent intrahepatic 2 OR Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 2 OR PFIC2 OR PFIC 2 OR progressive familial intrahepatic cholestasis):ti,ab,kw	65
#3	("Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3" OR "Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3" OR MDR3 Deficiency OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3 OR Abcb4 Related Intrahepatic Cholestasis OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic Elevated Serum Gamma-Glutamyltransferase OR PFIC3 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 OR Progressive familial intrahepatic cholestasis elevated serum gamma-glutamyltransferase OR Cholestasis, Progressive Familial Intrahepatic, 3 OR Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3 OR Low gamma-GT Familial Intrahepatic Cholestasis OR PFIC3 OR PFIC 3 OR progressive familial intrahepatic cholestasis):ti,ab,kw	66
#4	MeSH descriptor: [Alagille Syndrome] explode all trees	12
#5	(Alagille Syndrome OR ALGS OR Alagille Syndrome OR Syndrome, Alagille OR Alagille's Syndrome OR Alagilles Syndrome OR Syndrome, Alagille's OR Alagille-Watson Syndrome OR Syndrome, Alagille-Watson OR Arteriohepatic Dysplasia OR Cardiovertebral Syndrome OR Syndrome, Cardiovertebral OR Arteriohepatic Dysplasia OR Dysplasia, Arteriohepatic OR Dysplasia, Arteriohepatic OR Hepatic Ductular Hypoplasia, Syndromatic OR "Hepatofacioneurocardiovertebral Syndrome" OR Syndrome, Hepatofacioneurocardiovertebral OR Watson Alagille Syndrome OR Syndrome, Watson Alagille OR Watson Miller Syndrome OR Syndrome, Watson Miller OR Watson-Miller syndrome OR syndrome, Watson-Miller OR Alagille Watson Syndrome OR Syndrome, Alagille Watson OR Cholestasis with Peripheral Pulmonary Stenosis OR Alagille Syndrome 2 OR Paucity of Interlobular Bile Ducts OR Hepatic Ductular Hypoplasia OR Ductular Hypoplasia, Hepatic OR Hypoplasia, Hepatic Ductular OR Alagille Syndrome 1):ti,ab,kw	53
#6	("Bile acid synthesis defect, congenital, 1" OR "Bile acid synthesis defect, congenital, 1" OR Congenital Bile Acid Synthesis Defect OR Cholestasis, progressive familial intrahepatic 4 OR PFIC4 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 4 OR Progressive familial intrahepatic cholestasis 4):ti,ab,kw	45
#7	("Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy" OR Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy OR Recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy OR Pregnancy related cholestasis OR Pregnancy-Related Cholestasis OR Cholestasis, Pregnancy-Related OR Obstetric Cholestasis OR Cholestasis, intrahepatic of pregnancy OR Cholestasis, Intrahepatic, Of Pregnancy OR Familial intrahepatic cholestasis of pregnancy OR Familial recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy):ti,ab,kw	152
#8	(disorder of bilirubin metabolism OR bilirubin metabolic disorder* OR genetic cholestatic syndrome* OR Hereditary cholestasis):ti,ab,kw	138

#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	393
#10	#9 in Trials	389
#11	#11 NOT (clinicaltrials.gov OR ICTRP)	267


Systematische Literaturrecherche
Cochrane Central
n = 267
Gesamte Literatur
n = 267
Suchtreffer nach Entfernen von Dubletten
n = 199
Screening
Ergebnis nach dem Titel-/Abstract-Screening
n = 51
Ausgeschlossene Artikel
n = 148
Ergebnis nach dem Volltext-Screening
n = 2
Ausgeschlossene Artikel
n = 49
Ausschlussgründe
kein Volltext (48)
Nicht die gesuchte Fragestellung (1)
Bewertung
Einbezogene Studien nach Qualitätsbewertung
n = 0
Ausgeschlossene Artikel
n = 2

4. Summary of Findings Tabellen

PICO 1: AG 5.1

Population: Alagille syndrome
Intervention: IBAT inhibitor (incl. Comparison of Different dosing strategies) #IBAT, maralixibat, odevixibat
Comparison: Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine OR PLACEBO
Outcome: Itch, Serum bile acids

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed 5 studies for this PICO question, among which a systematic review and meta-analysis by **Muntaha et al. 2022**, as well as four (randomized) trials by **Baumann et al. 2021, Gonzalez et al 2021**, **Shneider et al 2018 and Shneider et al 2022**.
The RCTs are included in the systematic review and meta-analysis by **Muntaha et al. 2022**.
Therefore, we decided to use the review by **Muntaha et al. 2022** as our main source of evidence as it summarizes the relevant studies on this PICO question and only include individual studies for endpoints of interest which are not investigated in the meta-analysis.
The review by **Muntaha et al. 2022** included pediatric Alagille syndrome patients aged 18 years or younger. The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Itch/Pruritus

- **Muntaha et al. 2022** analyzed the effect of ileal bice acid transporter blockers versus placebo in pediatric Alagille syndrome regarding the endpoint of itch (ItchRo) and included four randomized controlled trials and one non-randomized trial (all of which phase 2 trials) in the meta-analysis.
  Because the majority of the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 1**).
- As specified in the SoF **table 1**, the meta-analysis found a reduced score on the Itch Scale favoring the intervention.
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, imprecision, or indirectness.
- The authors of the systematic review did not perform an analysis for publication bias, anyhow we decided not to downgrade for publication bias.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Itch/Pruritus" of Muntaha et al. 2022 (Systematic Review) was rated as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

Table 1: Summary of Findings Table PICO 1 IBAT inhibitor vs Placebo – Itch

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Itch												
4 (n = 94)	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	n.s.	n.s.	mean diff MD = −1.873 (95% CI = −2.161, −1.585, p < 0.0001).		HIGH * ⊕⊕⊕⊕	CRITICAL

Reference:

Meta-analysis

- Muntaha HST, et al. Ileal Bile Acid Transporter Blockers for Cholestatic Liver Disease in Pediatric Patients with Alagille Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med 2022 Dec 19;11(24):7526.

Included primary studies:

- Baumann U, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021 Sep;45(5):101751.
- Gonzales E, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. Lancet 2021 Oct 30;398(10311):1581-1592.
- Kamath BM, et al. Maralixibat Treatment Response in Alagille Syndrome is Associated with Improved Health-Related Quality of Life. J Pediatr 2023 Jan;252:68-75.e5.
- Shneider BL, et al. Impact of long-term administration of maralixibat on children with cholestasis secondary to Alagille syndrome. Hepatol Commun 2022 Aug;6(8):1922-1933.

Footnotes:

* Three of the included studies were randomized controlled trials, the fourth include studies was a non-randomized trial. Since the majority of the included studies are randomized controlled trials, the initial quality was considered to be HIGH.

Endpoint: Serum bile acids:

- **Muntaha et al. 2022** analyzed the effect of ileal bice acid transporter blockers versus placebo in pediatric Alagille syndrome regarding the endpoint of Total bilirubin at end-line compared to baseline and included three randomized controlled trials and one non-randomized trial (all of which phase 2 trials) in the meta-analysis.
  Because the majority of the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 2**).
- As specified in the SoF **table 2**, the meta-analysis found that serum bile acids were reduced in the intervention group.
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, imprecision or indirectness.
- The authors of the systematic review did not perform an analysis for publication bias, anyhow we decided not to downgrade for publication bias.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Serum bile acids" of Muntaha et al. 2022 (Systematic Review) was rated as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

Table 2: Summary of Findings Table PICO 1 IBAT inhibitor vs Placebo – Serum bile acids

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Impor-tance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Serum bile acids												
4 (n = 94)	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	n.s.	n.s.	mean diff MD = −75.804 (95% CI = −104.726, −46.881).		HIGH *⊕⊕⊕⊕	CRITICAL

Reference:
Meta-analysis:

- Mutanha HST, et al. Ileal Bile Acid Transporter Blockers for Cholestatic Liver Disease in Pediatric Patients with Alagille Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med 2022 Dec 19;11(24):7526.

Included primary studies:

- Baumann U, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021 Sep;45(5):101751.
- Gonzales E, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. Lancet 2021 Oct 30;398(10311):1581-1592.

- Kamath BM, et al. Maralixibat Treatment Response in Alagille Syndrome is Associated with Improved Health-Related Quality of Life. J Pediatr 2023 Jan;252:68-75.e5.
- Shneider BL, et al. Impact of long-term administration of maralixibat on children with cholestasis secondary to Alagille syndrome. Hepatol Commun 2022 Aug;6(8):1922-1933.

Footnotes:
* Three of the included studies were randomized controlled trials, the fourth include studies was a non-randomized trial. Since the majority of the included studies are randomized controlled trials, the initial quality was considered to be HIGH.

Endpoint: Alanine transferase (ALT)

- **Muntaha et al. 2022** analyzed the effect of ileal bice acid transporter blockers versus placebo in pediatric Alagille syndrome regarding the endpoint of alanine transferase (ALT) at end-line compared to baseline and included two randomized controlled trials and one non-randomized trial (all of which phase 2 trials) in the meta-analysis.
  Because the majority of the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 3**).
- As specified in the SoF **table 3**, the meta-analysis found that ALT outcomes were still high in the intervention group, and claim difficulty to draw conclusions.
- Some heterogeneity was observed by the authors but not enough to justify downgrading of evidence: Z = 2.92, τ2 = 0, I2 = 41.1%.
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, imprecision, or indirectness.
- The authors of the systematic review did not perform an analysis for publication bias, anyhow we decided not to downgrade for publication bias.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Alanine transferase (ALT)" of Muntaha et al. 2022 (Systematic Review) was rated as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

Table 3: Summary of Findings Table PICO 1 IBAT inhibitor vs Placebo – Alanine transferase (ALT)

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Alanine transferase (ALT)												
3 (n = ?)	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	n.s.	n.s.	mean diff MD = 40.306 (95% CI = 13.241, 67.37, p = 0.0035		HIGH * ⊕⊕⊕⊕	CRITICAL

Reference:
Meta-analysis:

- Mutanha HST, et al. Ileal Bile Acid Transporter Blockers for Cholestatic Liver Disease in Pediatric Patients with Alagille Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med 2022 Dec 19;11(24):7526.

Included primary studies:

- Baumann U, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021 Sep;45(5):101751.

- Gonzales E, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. Lancet 2021 Oct 30;398(10311):1581-1592.
- Shneider BL, et al. Impact of long-term administration of maralixibat on children with cholestasis secondary to Alagille syndrome. Hepatol Commun 2022 Aug;6(8):1922-1933.

Footnotes:
* Three of the included studies were randomized controlled trials, the fourth include studies was a non-randomized trial. Since the majority of the included studies are randomized controlled trials, the initial quality was considered to be HIGH.

Endpoint: Total bilirubin

- **Muntaha et al. 2022** analyzed the effect of ileal bice acid transporter blockers versus placebo in pediatric Alagille syndrome regarding the endpoint of Total bilirubin at end-line compared to baseline and included three randomized controlled trials and one non-randomized trial (all of which phase 2 trials) in the meta-analysis.
  Because the majority of the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (**table 4**).
- As specified in the SoF **table 4**, the meta-analysis found that total bilirubin levers were not significantly different between the intervention and comparison group.
- We downgraded once due to serious imprecision, since the true effect could favor either intervention or comparison according to the confidence intervals.
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, or indirectness.
- The authors of the systematic review did not perform an analysis for publication bias, anyhow we decided not to downgrade for publication bias.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Total bilirubin" of Muntaha et al. 2022 (Systematic Review) was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 4: Summary of Findings Table PICO 1 IBAT inhibitor vs Placebo –Total bilirubin

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Impor-tance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Total bilirubin												
4 (n = 94)	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Serious[1]	None	n.s.	n.s.	mean diff MD = −0.083 (95% CI −0.935, 0.76)		MODERATE *⊕⊕⊕⊖	CRITICAL

Reference:
Meta-analysis:

- Mutanha HST, et al. Ileal Bile Acid Transporter Blockers for Cholestatic Liver Disease in Pediatric Patients with Alagille Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med 2022 Dec 19;11(24):7526.

Included primary studies:

- Baumann U, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021 Sep;45(5):101751.

- Gonzales E, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. Lancet 2021 Oct 30;398(10311):1581-1592.
- Kamath BM, et al. Maralixibat Treatment Response in Alagille Syndrome is Associated with Improved Health-Related Quality of Life. J Pediatr 2023 Jan;252:68-75.e5.
- Shneider BL, et al. Impact of long-term administration of maralixibat on children with cholestasis secondary to Alagille syndrome. Hepatol Commun 2022 Aug;6(8):1922-1933.

Footnotes:
* Three of the included studies were randomized controlled trials, the fourth include studies was a non-randomized trial. Since the majority of the included studies are randomized controlled trials, the initial quality was considered to be HIGH.
[1] We downgraded once due to serious imprecision, since the true effect could favor either intervention or comparison according to the confidence intervals.

Endpoint: Safety and tolerability

- **Muntaha et al. 2022** analyzed the effect of ileal bice acid transporter blockers versus placebo in pediatric Alagille syndrome regarding the endpoint of alanine transferase (ALT) at end-line compared to baseline and included two randomized controlled trials and one non-randomized trial (all of which phase 2 trials) in the meta-analysis.
  Because the majority of the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (**table 5**).
- No meta-analysis was carried out for this outcome and the results are described in a narrative manner.
- As specified in the SoF **table 5** no serious adverse events were described in the studies. In addition, the authors describe elevations in ALT, AST or bilirubin but not in consistent patterns.
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, imprecision, or indirectness.
- The authors of the systematic review did not perform an analysis for publication bias, anyhow we decided not to downgrade for publication bias.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Safety and tolerability" of Muntaha et al. 2022 (Systematic Review) was rated as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

Table 5: Summary of Findings Table PICO 1 IBAT inhibitor vs Placebo – Safety and tolerability

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Safety and tolerability												
3 (n = ?)	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	**Gonzales** et al. found predominantly gastrointestinal symptoms with oral maralixibat. Treatment of Alagille syndrome with maralixibat only led to self-limiting mild-tomoderate adverse events. **Baumann** et al. found two patients (33.33%) with Alagille syndrome who received 200 µg/kg of oral odevixibat had elevated ALT/AST levels that were present at baseline and persisted until the end of 4 weeks. Variations in liver enzyme levels were, however, not directly attributed to treatment, and there were no consistent patterns. **Shneider** et al. reported a 15.8% incidence in treatment-emergent adverse events (9 of 57 patients); of these, six of the patients showed a rise in alanine aminotransferase (ALT) or total bilirubin (TB).				HIGH * ⊕⊕⊕⊕	CRITICAL

Reference:
Meta-analysis:

- Mutanha HST, et al. Ileal Bile Acid Transporter Blockers for Cholestatic Liver Disease in Pediatric Patients with Alagille Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med 2022 Dec 19;11(24):7526.

Included primary studies:

- Baumann U, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021 Sep;45(5):101751.
- Gonzales E, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. Lancet 2021 Oct 30;398(10311):1581-1592.
- Shneider BL, et al. Impact of long-term administration of maralixibat on children with cholestasis secondary to Alagille syndrome. Hepatol Commun 2022 Aug;6(8):1922-1933.

Footnotes:
* Three of the included studies were randomized controlled trials, the fourth include studies was a non-randomized trial. Since the majority of the included studies are randomized controlled trials, the initial quality was considered to be HIGH.

Endpoint: Pediatric quality of life

- **Muntaha et al. 2022** analyzed the effect of ileal bice acid transporter blockers versus placebo in pediatric Alagille syndrome regarding the endpoint of pediatric quality of life at end-line compared to baseline and included two randomized controlled trials (all of which phase 2 trials) in the meta-analysis. Because the majority of the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (**table 6**).
- As specified in the SoF **table 6**, the meta-analysis found that the intervention improves pediatric quality of life.
- No downgrades were performed due to risk of bias, heterogeneity, imprecision, or indirectness.
- The authors of the systematic review did not perform an analysis for publication bias, anyhow we decided not to downgrade for publication bias.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Pediatric quality of life" of Muntaha et al. 2022 (Systematic Review) was rated as HIGH (⊕⊕⊕⊕).

Table 6: Summary of Findings Table PICO 1 IBAT inhibitor vs Placebo – Pediatric quality of life

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Pediatric quality of life												
2 (n = ?)	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	n.s.	n.s.	mean diff MD = 8.321 (95% CI = 3.255, 13.388)		HIGH * ⊕⊕⊕⊕	CRITICAL

Reference:
Meta-analysis:

- Mutanha HST, et al. Ileal Bile Acid Transporter Blockers for Cholestatic Liver Disease in Pediatric Patients with Alagille Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med 2022 Dec 19;11(24):7526.

Included primary studies:

- Kamath BM, et al. Maralixibat Treatment Response in Alagille Syndrome is Associated with Improved Health-Related Quality of Life. J Pediatr 2023 Jan;252:68-75.e5.
- Shneider BL, et al. Impact of long-term administration of maralixibat on children with cholestasis secondary to Alagille syndrome. Hepatol Commun 2022 Aug;6(8):1922-1933.

Footnotes:
* Three of the included studies were randomized controlled trials, the fourth include studies was a non-randomized trial. Since the majority of the included studies are randomized controlled trials, the initial quality was considered to be HIGH.

PICO 2: AG 5.2

Population: Alagille syndrome
Intervention: Living donor transplant
Comparison: Deceased donor (cadaveric) liver transplant
Outcome: Survival of transplant

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed 3 studies for this PICO question, all of which are cohort studies by **Akdur et al 2017**, **Arnon et al 2012** and **Arnon et al 2010**.
Arnon et al 2012, as well as **Akdur et al 2018** did not investigate the influence of the type of graft or transplant on our outcomes of interest we refrained from including it in the summary of findings.
Therefore, we decided to only include the cohort study by **Arnon et al 2010** as our main source of evidence for this PICO question.
Arnon et al 2010 included pediatric Alagille syndrome patients (ALGS), as well as patients with biliary atresia (BA) aged 18 years or younger. The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Survival of transplant.

- **Arnon et al 2010** analyzed the effect of living versus cadaveric sources of liver transplants in pediatric Alagille syndrome patients, as well as biliary atresia patients regarding the endpoint of Survival after liver transplant.
- Because the included study is observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 1**).
- As specified in the SoF **table 1**, the cohort studies found a difference in the graft survival rates for AGs vs BA patients with living donors (AGS = 92.2% vs. 97.6% for BA, p = 0.02). For patients receiving a deceased donor split liver the 30-day graft survival rate (AGS 87.0% vs. 95.0% in BA, p = 0.01) was significantly higher for patients with BA.
- We downgraded once due to serious indirectness, because **Arnon et al 2010** did not present direct comparison between living or deceased donor recipients but rather compared ALGS with BA.
- We downgraded once due to serious risk of bias in the included studies due to 0 points in the comparability domain of the Newcastle-Ottawa Scale.
- No downgrades were performed due to heterogeneity or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Survival of transplant" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 2: Survival of transplant

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**			
Arnon et al. 2010	Serious [1] (NOS 6/9, risk of bias regarding comparability domain)	461 ALGS patients, 3056 BA patients 18 years or younger	Living donors transplant	Deceased donor (cadaveric) liver transplant	Transplant survival rate	Serious [2]	Not stated	**Living donor:** Graft survival rate over first 30 days AGS = 92.2% vs. 97.6% for BA p = 0.02. **Deceased donor:** Graft survival rate over first 30 days AGS 87.0% vs. 95.0% in BA, p = 0.01.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Trans-plant survival rate	Serious[1]	Not serious				Serious [2]	Not serious	None
GRADE	⨁⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Arnon R, et al. Orthotopic liver transplantation for children with Alagille syndrome. Pediatr Transplant 2010 Aug;14(5):622-8.**

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 We downgraded once due to serious indirectness, because **Arnon et al 2010** did not present direct comparison between living or deceased donor recipients but rather compared ALGS with BA.

2 We downgraded once due to serious risk of bias in the included studies due to 0 points in the comparability domain of the Newcastle-Ottawa Scale.

PICO 3: AG 5.3a

Population: FIC1 deficiency / PFIC type 1 - all patients
Intervention: IBAT inhibitor (incl. Comparison of Different dosing strategies) #IBAT, maralixibat, odevixibat
Comparison: Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo
Outcome: Itch, Serum bile acids

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed 3 studies for this PICO question, one is a randomized controlled trial by **Thompson et al 2022**, as well as two phase two non-randomized open-label studies by **Baumann et al 2021** and **Loomes et al 2022**.
While the randomized controlled trial by **Thompson et al 2022** represents direct evidence for the PICO question, the two non-randomized open-label studies by **Baumann et al 2021** and **Loomes et al 2022** do not have a comparison group other than the pre and post intervention comparison and can therefore be considered indirect evidence.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Itch / Pruritus

- **Baumann et al 2021** analyzed the effect of **odevixibat** in pediatric patients with chronic cholestatic disease (including but not limited to PFIC) regarding the endpoint of Pruritus using the VAS-itch, PO-SCORAD itch and the Whitington itch score instrument.
- **Loomes et al 2022** analyzed the effect of **Maralixibat** in pediatric patients with confirmed PFIC1, PFIC2 BSEP diagnosis regarding the endpoint of Pruritus using the ItchRo(Obs) score instrument.
- **Thompson et al 2022** analyzed the effect of **odevixibat** versus **placebo** in pediatric patients with confirmed PFIC1 or PFIC2 diagnosis regarding the endpoint of Pruritus using the ObsRO instrument. In a subgroup analysis for PFIC 1 and PFIC 2 the effect vs placebo was not significant.
- Because the included studies are (randomized) controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 1**).
- As specified in the SoF **table 1**, the randomized trial by **Thompson et al 2022** reported improvements in pruritus over 24 weeks in the intervention group compared to the placebo group.
- The non-randomized trial by **Baumann et al 2021** also reported a reduction of pruritus by week 4 after intervention compared to the baseline in a PFIC subgroup analysis for the VAS-Itch, the PO-SCORAD but not the Whitington itch score.
- The non-randomized trial by **Loomes et al 2022** also reported a reduction of pruritus by week 13 after intervention compared to the baseline.
- In conclusion, all of the included studies report favorable effects of IBAT inhibitors in PFIC patients regarding pruritus.
- We did not downgrade due to serious indirectness, even though **Baumann et al 2021** and **Loomes et al 2022** did not present direct comparison between IBAT inhibitor and either Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo. The reason is that the majority of patients stem from the study by **Thompson et al 2022** which is direct evidence.
- We downgraded once due to high risk of bias in two of the three included studies.
- No downgrades were performed due to heterogeneity or imprecision.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint “Itch / Pruritus” was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 3: IBAT inhibitor vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo: Itch / Pruritus

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Baumann et al 2021	Serious [1]	13 PFIC patients	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Itch VAS-itch	Serious	Not serious	mean change - 2.7 (range, -5.9 to 0.4);
Baumann et al 2021	Serious [1]	13 PFIC patients	**Odevixibat**	Pre-post comparison	PO-SCORAD itch score	Serious	Not serious	mean change - 2.5 (range, -6 to 0.3)
Baumann et al 2021	Serious [1]	13 PFIC patients	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Whitington Itch score	Serious	Not serious	mean change - 1.1 (range, -3 to 0.1)
Loomes et al 2022	Serious [1]	33 (PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Itch ItchRo(Obs) week 13	Serious	Not serious	mean change −0.8 (95% CI −1.04, −0.53; p < 0.001).
Loomes et al 2022	Serious [1]	6 PFIC1 patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Itch ItchRo(Obs) week 72	Serious	Not serious	Mean change: -0.7 (−1.75, 0.34), p = 0.1I42
Loomes et al 2022	Serious [1]	2 PFIC1 patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Itch ItchRo(Obs) week 240	Serious	Not serious	Mean change: -0.9 (−3.65, 1.79), n = 2, p = 0.144
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Itch ObsRO Model-adjusted (least squares) mean [Standard error]	Not serious	Not serious	**Odevixibat** combined 55% [SE 8] vs. 40 µg/kg per day 58% 120 µg/kg per day 52% **Placebo group** 30% [SE 9] model-adjusted mean diff 25.0% [95% CI 8·5−41·5]; p=0·0038).
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	mean change from baseline to weeks 21 to 24 in ObsRO pruritus score	Not serious	Not serious	**Odevixibat**: −1·11 (SD 1·20) **Placebo:** −0·25 (0·78)
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Proportion of positive pruritus over 24 weeks subgroup analysis	Serious[2]	Not serious	**PFIC 1:** Odevixibat 62 (37 to 84) Placebo 22 (2 to 42)

					mean, (95% CI) estimated			**PFIC 2** Odevixibat 51 (38 to 62) Placebo 30 (17 to 44)
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Itch Pruritus	Serious[2]	Not serious				Not serious [3]	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊖	MODERATE*						

References:

- **Baumann, U, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021 Sep;45(5):101751.**
- **Loomes KM, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. Hepatol Commun 2022 Sep;6(9):2379-2390.**
- **Thompson RJ, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022 Sep;7(9):830-842.**

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 Four domains in the Cochrane risk of bias tool 1 were considered to be of high risk of bias.

2 We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in two of the three included studies.

3 We did not downgrade due to serious indirectness, even though Baumann et al 2021 and Loomes et al 2022 did not present direct comparison between IBAT inhibitor and either Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo. The reason is that the majority of patients stem from the study by Thompson et al 2022 which is direct evidence.

Endpoint: Serum bile acids

- **Baumann et al 2021** analyzed the effect of **Odevixibat** in pediatric patients with chronic cholestatic disease (including but not limited to PFIC) regarding the endpoint of serum bile acid change.
- **Loomes et al 2022** analyzed the effect of **Maralixibat** in pediatric patients with confirmed PFIC1, PFIC2 BSEP diagnosis regarding the endpoint of serum bile acid change.
- **Thompson et al 2022** analyzed the effect of **Odevixibat** versus **placebo** in pediatric patients with confirmed PFIC1 or PFIC2 diagnosis regarding the endpoint of serum bile acid change.
- Because the included studies are (randomized) controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 2**).
- As specified in the SoF **table 2**, the randomized trial by **Thompson et al 2022 r**eported a higher percentage in serum bile response in the intervention group compared to the placebo group. In a subgroup analysis for PFIC 1 and PFIC 2 the effect vs placebo was not significant.
- The non-randomized trial by **Baumann et al 2021** also reported a reduction of serum bile acids by week 4 after intervention compared to the baseline in a PFIC subgroup analysis.
- The non-randomized trial by **Loomes et al 2022** did not observe a significant decrease in serum bile acids at any timepoint after intervention compared to the baseline.
- <u>In conclusion, two of three of the included studies report favorable effects of IBAT inhibtors in PFIC patients regarding serum bile acid response / reduction, but this effect was not observed in the third.</u>
- We did not downgrade due to serious indirectness, even though **Baumann et al 2021** and **Loomes et al 2022** did not present direct comparison between IBAT inhibitor and either Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo. The reason is that the majority of patients stem from the study by **Thompson et al 2022** which is direct evidence.
- We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in two of the three included studies.
- We did not downgrade for heterogeneity, although the effect of IBAT inhibitor administration was not observed in the study by **Loomes et al 2022**. We consider the study by **Thompson et al 2022** to provide the most reliable evidence, which is confirmed by the findings of **Baumann et al 2021.** While the reports by **Loomes et al 2022** do no directly confirm these other findings, no opposite effect was effect was observed by the intervention.
  The difference in the observation is also likely related to difference in treatment drug being Odevixibat in the trials by **Baumann et al 2021** and **Thompson et al 2022** and Maralixibat in the trials by **Loomes et al 2022.**
- No downgrades were performed due to heterogeneity or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the quality of evidence for the endpoint "Serum bile acids" was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 3: IBAT inhibitor vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo: Serum bile acids.

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Baumann et al 2021	Serious [1]	Overall population (PFIC; BSEP, MD3) n = 20	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acids after 4 weeks	Serious	Not serious	mean change - 123.1 mmol/L (range, -394 to 15)
Baumann et al 2021	Serious [1]	13 PFIC patients	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acids after 4 weeks	Serious	Not serious	mean change -165.1 mmol/L (range, -394 to -1.2)
Baumann et al 2021	Serious [1]	Overall population n = 20	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acids after 4 weeks	Serious	Not serious	Mean (SEM) % per dose: 10 mmg/kg (n = 4): -31 30 mmg/kg (n = 6): -56 60 mmg/kg (n = 4): -63 100 mmg/kg (n = 6): -48 200 mmg/kg: (n = 4): -51
Loomes et al 2022	Serious [1]	33 (PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 13	Serious	Not serious	mean change −16.9µmol/L [95% CI 74.830, 41.070; p = 0.884]
Loomes et al 2022	Serious [1]	6 PFIC1 patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 72	Serious	Not serious	Mean change: +22.5 (−82.34, 127.28) n = 6, p = 0.605
Loomes et al 2022	Serious [1]	4 PFIC1 patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 240	Serious	Not serious	Mean change: - 17.6 (−106.10, 70.97), n = 4, p = 0.573
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Serum bile acid response	Not serious	Not serious	**Odevixibat** combined 14/42 [33%], p = 0·0030 40 µg/kg per day: 10, p = 0·0006 120 µg/kg per day: 4 , p= 0·035 **Placebo group** 0/20 [SE 9] model-adjusted mean

								difference 30.7% [95% CI 12.6 to 48·8; p=0·0030).
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Serum bile acid response over 24 weeks subgroup	Not serious	Not serious	**PFIC 1:** Odevixibat 17 (3 to 48) Placebo 0 (0 to 53) **PFIC 2** Odevixibat 40 (22 to 60) Placebo 30 (17 to 44)
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Serum bile acids	Serious[2]	Not serious				Not serious[3]	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊖	MODERATE*						

References:

- **Baumann, U, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021 Sep;45(5):101751.**
- **Loomes KM, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. Hepatol Commun 2022 Sep;6(9):2379-2390.**
- **Thompson RJ, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022 Sep;7(9):830-842.**

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 Four domains in the Cochrane risk of bias tool 1 were considered to be of high risk of bias.

2 We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in two of the three included studies.

3 We did not downgrade due to serious indirectness, even though Baumann et al 2021 and Loomes et al 2022 did not present direct comparison between IBAT inhibitor and either Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo. The reason is that the majority of patients stem from the study by Thompson et al 2022 which is direct evidence.

Endpoint: Adverse events

- **Baumann et al 2021** analyzed the effect of **Odevixibat** in pediatric patients with chronic cholestatic disease (including but not limited to PFIC) regarding the endpoint of adverse events and serious adverse events.
- **Loomes et al 2022** analyzed the effect of **Maralixibat** in pediatric patients with confirmed PFIC1, PFIC2 or BSEP diagnosis regarding the endpoint of adverse events, serious adverse events and TEAEs, as well as serious TEAEs.
- **Thompson et al 2022** analyzed the effect of **Odevixibat** versus **placebo** in pediatric patients with confirmed PFIC1 or PFIC2 diagnosis regarding the endpoint of treatment emergent adverse events (TAEA) and serious adverse events (TAEA).
- Because the included studies are (randomized) controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 3**).
- As specified in the SoF **table 3** in a narrative manner, the randomized trial by **Thompson et al 2022 r**eported a similar rate of TAEAs between treatment groups regardless of dose and placebo group. Serious TEAEs occurred infrequently and more often in the placebo group.
- The non-randomized trial by **Baumann et al 2021** rate of AEs that is comparable to that by the study authors of **Thompson et al 2022** and the author's claim that AEs were considered to be mild, transient and unrelated to treatment. Serious adverse events were rare and occurred in the 100mg/kg cohort but were considered unrelated to the treatment.
- The non-randomized trial by **Loomes et al 2022** reports 8 patients discontinuing Maralixibat treatment due to adverse events resulting in non-serious increases in bilirubin, pancreatitis, pruritus, hepatic mass, and decreased vitamin E.
  15 patients had serious TEAEs reported during the study, of which abdominal pain, diarrhea, and gastroenteritis were the only SAEs reported in at least 1 patient
- In conclusion, two of three of the included studies report comparable effects of IBAT inhibitors in PFIC patients regarding adverse events but this effect was not observed in the third.
- We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in two of the three included studies.
- We did not downgrade for heterogeneity, although the effect of IBAT inhibitor administration was not observed in the study by **Loomes et al 2022**. We consider the study by **Thompson et al 2022** to provide the most reliable evidence, which is confirmed by the findings of **Baumann et al 2021.** While the reports by **Loomes et al 2022** do no directly confirm these other findings, no opposite effect was effect was observed by the intervention.
  The difference in the observation is also likely related to difference in treatment drug being Odevixibat in the trials by **Baumann et al 2021** and **Thompson et al 2022** and Maralixibat in the trials by **Loomes et al 2022.**
- We did not downgrade due to serious indirectness, even though **Baumann et al 2021** and **Loomes et al 2022** did not present direct comparison between IBAT inhibitor and either Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo. The reason is that the majority of patients stem from the study by **Thompson et al 2022** which is direct evidence.
- No downgrades were performed due to heterogeneity or imprecision.

Following the approach of the GRADE Working Group, the quality of evidence for the endpoint "Adverse events" was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 3: Narrative Summary of Findings PICO 3: BAT inhibitor vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo: Adverse events

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Baumann et al 2021	Serious [1]	Overall population (PFIC; BSEP, MD3) n = 20	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acids after 4 weeks	Serious	Not serious	Odevixibat was well tolerated, and all patients completed treatment. Most AEs were mild, transient, and considered unrelated to treatment. Of the 24 patient enrollments, 18 (75%) experienced an AE during the study. AEs reported in >10% of patients were ear infection and pyrexia (n = 3 [12.5%], each), which were considered mild, non-serious, and unrelated to treatment. There were no SAEs considered related to treatment, and 2 SAEs unrelated to odevixibat occurred in the 100 mg/kg cohort (gastroenteritis and influenza).
Loomes et al 2022	Serious [1]	33 (PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 13	Serious	Not serious	Throughout the study, maralixibat was generally safe and well tolerated. All patients experienced ≥ 1 TEAE, with most being mild or moderate in severity (58%) and transient in nature. The most common TEAEs were pyrexia (20 [61%] patients), diarrhea (19 [58%] patients), and cough (18 [55%] patients). Eight patients (1 with FIC1 deficiency, 7 with BSEP deficiency) discontinued maralixibat due to an adverse event during the study (4 due to nonserious events of increases in serum bilirubin; 1 due to a nonserious event of pancreatitis; 1 due to a nonserious event of decreased vitamin E; 1 due to a nonserious event of pruritus; and 1 due to a nonserious event of hepatic mass [reported as a Grade 1 event of liver nodules, resulting in the patient subsequently undergoing liver transplantation]). A total of 15 patients had serious TEAEs reported during the study, of which abdominal pain, diarrhea, and gastroenteritis were the only SAEs reported in

								at least 1 patient (2 patients each). No deaths were reported during the study.
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Serum bile acid response	Not serious	Not serious	Overall, 35 (83%) of the 42 patients receiving odevixibat experienced any TEAE; a similar rate was observed in patients receiving placebo (17 [85%] of 20; table 2). The overall rate of TEAEs was similar between odevixibat dose groups. Most TEAEs were mild or moderate in severity. The most common treatment-emergent adverse events (TEAEs) were diarrhoea or frequent bowel movements (13 [31%] of 42 for odevixibat vs two [10%] of 20 for placebo) and fever (12 [29%] of 42 vs five [25%] of 20); serious TEAEs occurred in three (7%) of 42 odevixibat-treated patients and in five (25%) of 20 placebo-treated patients.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Serum bile acids	Serious[2]	Not serious				Not serious [3]	Not serious	None
GRADE	⨁⨁⨁⊖	MODERATE*						

References:

- **Baumann, U, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021 Sep;45(5):101751.**
- **Loomes KM, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. Hepatol Commun 2022 Sep;6(9):2379-2390.**
- **Thompson RJ, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022 Sep;7(9):830-842.**

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 Four domains in the Cochrane risk of bias tool 1 were considered to be of high risk of bias.

2 We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in two of the three included studies.

3 We did not downgrade due to serious indirectness, even though Baumann et al 2021 and Loomes et al 2022 did not present direct comparison between IBAT inhibitor and either Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo. The reason is that the majority of patients stem from the study by Thompson et al 2022 which is direct evidence.

PICO 4: AG 5.3b

Population: FIC1 deficiency / PFIC type 1 - all patients
Intervention: Surgical biliary diversion
Comparison: Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine
Outcome: Itch, Serum bile acids, survival with native liver

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed 18 studies for this PICO question, among which three systematic review and meta-analysis by **Bolia et al. 2022**, **Verkade et al 2020** and **Davis et al 2009**.
In addition, 16 cohort studies were identified, most of which retrospective, by **Arnell et al 2008, Arnell et al 2010, Bjornland et al 2020, Bull et al 2018, Erginel et al 2018, Foroutan et al 2020, Halaweish et al 2010, Kaliciski et al 2003, Jankowska et al 2014, Jankowska et al 2016, Li et al 2021, Lemoine et al 2017, Melter et al 2000, Ramachandran et al 2014, Schukfeh et al 2012, Yang et al 2009.**
In addition, a cohort study was submitted by guideline expert working members by **van Wessel et al 2021**.
After evaluating the systematic reviews and meta-analysis we considered the **Bolia et al. 2022**, although it represents indirect evidence, to be the most recent evidence of the highest quality in comparison to **Verkade et al 2020** and **Davis et al 2009** which contain most of the studies from **Bolia et al. 2022**.
The study by **Bolia et al. 2022** also contains all of the above listed primary studies, with the exception of **Li et al 2021** and **van Wessel et al 2021**, which were published after the final searches of the systematic review and meta-analysis.
Therefore, we decided to use the review by **Bolia et al. 2022** as our main source of evidence as it summarizes the relevant studies on this PICO question and only include the individual studies by **Li et al 2021** and **van Wessel et al 2021** in our narrative synthesis, since they were published after the literature search by **Bolia et al. 2022** was conducted.
The review by **Bolia et al. 2022** included children with PFIC who underwent a biliary diversion procedure (PEBD, IE or PIBD).
The cohort study by **Li et al 2021** included children with PFIC who underwent a cholecystocolostomy.
The cohort study by **van Wessel et al 2021** included children with PFIC who underwent a surgical biliary diversion.
The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Itch/Pruritus

- **Bolia et al. 2022** analyzed the effect of biliary diversion using different methods (PEBD, IE or PIBD) in PFIC patients regarding the endpoint of itch and included 22 studies with 339 children in the meta-analysis. Response in regards to pruritus was observed in 60% of the children with comparable rates for PFIC1 and PFIC2. A subgroup analysis for the type of procedure did not reveal differences in response rate due to overlapping confidence intervals.
- **Li et al 2021** investigated the effect of cholecystocolostomy in PFIC1 and PFIC 2 patients and reported resolution of pruritus in 66% of the cases 12 months after the procedure. No subgroup analysis based on PFIC type was presented.
- **Van Wessel et al 2021** investigated the effect of surgical biliary diversion in children with PFIC1 and included 29 children.
  The authors did not observe a significant difference between pre and post SBD pruritus in the short term.
  In the long-term analysis in half of the included patients reported transient or sustained pruritus improvement.
  In a subgroup analysis the authors report that the complete pruritus relief occurred most often in the PFIC1-C group FIC1-C (n = 4 of 8 [50%]) group.
- In summary, the available evidence suggests that biliary diversion has a beneficial effect on pruritus observed by **Bolia et al. 2022** in 60% of the patients, which is comparable to the rate of pruritus resolution by cholecystocolostomy reported by **Li et al 2021. Van Wessel et al 2021** do not report similar effects of surgical biliary diversion on pruritus resolve in the short term, but pruritus improvement in the long-term.
  Nevertheless, the overall evidence, also taking the sample sizes into consideration, points towards toward resolve / improvement of pruritus by biliary diversion techniques.
- Because all of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default
- See **table 1** for the systematic review and meta-analysis of **Bolia et al. 2022**, and **table 2** for the observational studies by **Li et al 2021** and **van Wessel et al 2021.**
- We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.
- While we observed some risk of bias in the included study by **Li et al 2021**, we chose not to downgrade due to the small number of participants provided in comparison to the other studies.
- No downgrades were performed due heterogeneity or imprecision.
- The authors of the systematic review did not perform an analysis for publication bias, nonetheless we decided not to downgrade for publication bias.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence (systematic review + single studies) for the for the endpoint "Itch/Pruritus" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 1: Summary of Findings Table PICO 4 Surgical biliary diversion vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Itch (pruritus resolvement)

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Control				
Pruritus resolvement												
22 (n = 339)	Observational	Not serious	Not serious	Serious[1]	Not serious	None	n.s.	n.s.	Overall 202/339 (59.5%) PFIC1 21/35 (60%) PFIC2 24/ 42 (57.1%).		VERY LOW * ⨁⊖⊖⊖	CRITICAL

Reference:

Meta-analysis:

- Bolia R, et al. Biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2022 Feb;16(2):163-172.

Included primary studies:

- Arnell H, et al. Follow-up in children with progressive familial intrahepatic cholestasis after partial external biliary diversion. J Pediatr Gastroenterol Nutr . 2010 Oct;51(4):494-9.
- Arnell H, et al. Preoperative observations and short-term outcome after partial external biliary diversion in 13 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2008 Jul;43(7):1312-20.
- Bjørnland K, et al. Partial Biliary Diversion May Promote Long-Term Relief of Pruritus and Native Liver Survival in Children with Cholestatic Liver Diseases. Eur J Pediatr Surg 2021 Aug;31(4):341-346.
- Bull LN, et al. Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies. Hepatol Commun 2018 Mar 30;2(5):515-528.
- Erginel B, et al. Long-term outcomes of six patients after partial internal biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2018 Mar;53(3):468-471.
- Foroutan HR, et al. Effects of partial internal biliary diversion on long-term outcomes in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: experience in 44 patients. Pediatr Surg Int . 2020 May;36(5):603-610.

- Halaweish I, et al. Long-term outcome after partial external biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2010 May;45(5):934-7.
- Ismail H, et al. Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: liver transplantation or partial external biliary diversion. Pediatr Transplant 1999 Aug;3(3):219-24.
- Kaliciński, PJ et al. Surgical treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: comparison of partial external biliary diversion and ileal bypass. Eur J Pediatr Surg . 2003 Oct;13(5):307-11.
- Lemoine C, et al. Outcomes following partial external biliary diversion in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2017 Feb;52(2):268-272.
- Melter M, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients. Am J Gastroenterol 2000 Dec;95(12):3522-8.
- Ramachandran P, et al. Outcome of partial internal biliary diversion for intractable pruritus in children with cholestatic liver disease. Pediatr Surg Int 2014 Oct;30(10):1045-9.
- Schukfeh N, et al. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg . 2012 Mar;47(3):501-5.
- Yang H, et al. Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009 Aug;49(2):216-21.

Footnotes:

* Because all of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default.

[1] We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 4: Surgical biliary diversion vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Itch (pruritus resolvement)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Li et al 2021	Serious [1]	41 PFIC children	Cholecystocolostomy	Pre-post comparison	Pruritus resolution	Serious[2]	Not serious	27/41 (66%) had resolution of pruritus at 12-month follow-up with a normal TBA level.
Van Wessel et al 2021	Not serious	29 PFIC children	Surgical bilary diversion	Pre-post comparison	Pruritus "absent" or "present" 2 months -1 year	Serious[2]	Not serious	**Pre** 28/29 patients (97%) **Post** 23/29 patients (79%) (P = 0.13)
Van Wessel et al 2021	Not serious	29 PFIC children	Surgical bilary diversion	Pre-post comparison	Pruritus improvement "no" or "transient", "sustained" long term (n.s. median FU 5.3 years)	Serious[2]	Not serious	11/23 (48%) no improvement 6/23 patients (26%) transient 6/23 patients (26%) sustained Subgroup: sustained or complete relief FIC1-C (n = 4 of 8 [50%]) FIC1-A (n = 1 of 9 [11%]) FIC1-B (n = 1 of 6 [17%]; P = 0.03
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Itch Pruritus	Not serious	Not serious				Serious [2]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Li, Q, et al. Long-term outcome following cholecystocolostomy in 41 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. Pediatr Surg Int . 2021 Jun;37(6):723-730.**
- **Van Wessel, DBE, et al. Impact of Genotype, Serum Bile Acids, and Surgical Biliary Diversion on Native Liver Survival in FIC1 Deficiency. Hepatology . 2021 Aug;74(2):892-906.**

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] We downgraded once due high risk of bias identified using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies, due to 0 stars in comparability domain.

[2] We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in the included study, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.

Endpoint: Serum bile acids:

- **Bolia et al. 2022** analyzed the effect of biliary diversion using different methods (PEBD, IE or PIBD) in PFIC patients regarding the endpoint of improvement in serum bile acid levels and included 13 studies in the meta-analysis. Overall reduction in serum bile acid levels was observed both for PIBD (169.19 (95% CI 98.78 to 239.61 µmol/L, I2 = 81%), PEBD (205.1 (95%CI 1.25 to 409.1) µmol/L) and IE (106 ± 110 to 75.5 ± 92.7 µmol/L). No subgroup analysis was performed regarding PFIC type.
- **Van Wessel et al 2021** investigated the effect of surgical biliary diversion in children with PFIC1 and included 29 children and reported a significant decrease in serum bile acids (230 [125-282] to 74 [11- 177] µmol/L; median 49%) and no differences between PFIC 1 subtypes.
- In summary, the available evidence suggests that biliary diversion has a beneficial effect on serum bile acids as reported by **Bolia et al. 2022** and **Van Wessel et al 2021**.
- Because all of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
- See **table 3** for the systematic review and meta-analysis of **Bolia et al. 2022** and **table 4** for the observational study by **van Wessel et al 2021.**
- We downgraded the level of evidence once due to serious inconsistency, as I^2 values are ≥ 80% for both analyses.
- We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.
- No downgrades were performed due to risk of bias, imprecision or other considerations.
- The authors of the systematic review did not perform an analysis for publication bias, nonetheless we decided not to downgrade for publication bias.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence (systematic review + single studies) for the for the endpoint "Serum bile acids" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 3: Summary of Findings Table PICO 4 Surgical biliary diversion vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Serum bile acid reduction

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Reduction of serum bile acids.												
11 (n = 144)	Observational	Not serious	Serious[1]	Serious[2]	Not serious	None	n.s.	n.s.	**PEBD** 169.19 (95% CI 98.78 to 239.61 µmol/L, I2 = 81%		VERY LOW * ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
2 (n = 30)	Observational	Not serious	Serious[1]	Serious[2]	Not serious	None	n.s.	n.s.	**PIBD** 205.1 (95%CI 1.25 to 409.1) µmol/L I2 = 96%		VERY LOW * ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
1 (n = n.s.)	Observational	Not serious	Not serious	Serious[2]	Not serious	None	n.s.	n.s.	**IE** 106 ± 110 to 75.5 ± 92.7 µmol/L		VERY LOW * ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL

Reference:

Meta-analysis:

- Bolia R, et al. Biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2022 Feb;16(2):163-172.

Included primary studies:

- Arnell H, et al. Follow-up in children with progressive familial intrahepatic cholestasis after partial external biliary diversion. J Pediatr Gastroenterol Nutr . 2010 Oct;51(4):494-9.
- Arnell H, et al. Preoperative observations and short-term outcome after partial external biliary diversion in 13 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2008 Jul;43(7):1312-20.
- Bjørnland K, et al. Partial Biliary Diversion May Promote Long-Term Relief of Pruritus and Native Liver Survival in Children with Cholestatic Liver Diseases. Eur J Pediatr Surg 2021 Aug;31(4):341-346.
- Bull LN, et al. Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies. Hepatol Commun 2018 Mar 30;2(5):515-528.

- Erginel B, et al. Long-term outcomes of six patients after partial internal biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2018 Mar;53(3):468-471.
- Foroutan HR, et al. Effects of partial internal biliary diversion on long-term outcomes in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: experience in 44 patients. Pediatr Surg Int . 2020 May;36(5):603-610.
- Halaweish I, et al. Long-term outcome after partial external biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2010 May;45(5):934-7.
- Ismail H, et al. Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: liver transplantation or partial external biliary diversion. Pediatr Transplant 1999 Aug;3(3):219-24.
- Kaliciński, PJ et al. Surgical treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: comparison of partial external biliary diversion and ileal bypass. Eur J Pediatr Surg . 2003 Oct;13(5):307-11.
- Lemoine C, et al. Outcomes following partial external biliary diversion in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2017 Feb;52(2):268-272.
- Melter M, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients. Am J Gastroenterol 2000 Dec;95(12):3522-8.
- Ramachandran P, et al. Outcome of partial internal biliary diversion for intractable pruritus in children with cholestatic liver disease. Pediatr Surg Int 2014 Oct;30(10):1045-9.
- Schukfeh N, et al. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg . 2012 Mar;47(3):501-5.
- Yang H, et al. Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009 Aug;49(2):216-21.

Footnotes:
* Because all of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
1 We downgraded the level of evidence once due to serious inconsistency, as I^2 values are ≥ 80% for both analyses.
2 We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.

Table 4: Narrative Summary of Findings PICO 4: Surgical biliary diversion vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Serum bile acids

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Van Wessel et al 2021	Not serious	29 PFIC children	Surgical bilary diversion	Pre-post comparison	Serum bile acid decrease	Serious[1]	Not serious	Decrease in sBAs (230 [125-282] to 74 [11- 177] µmol/L; median 49% decrease; P = 0.005). Subgroup: FIC1-A (81 [7- 191] µmol/L), FIC1-B (74 [12- 296] µmol/L) FIC1-C (44 [4- 136] µmol/L) (P = 0.63).
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Serum bile acids	Not serious	Not serious				Serious[1]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Van Wessel, DBE, et al. Impact of Genotype, Serum Bile Acids, and Surgical Biliary Diversion on Native Liver Survival in FIC1 Deficiency. Hepatology . 2021 Aug;74(2):892-906.**

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in the included study, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.

Endpoint: Survival with native liver

- **Bolia et al. 2022** analyzed the effect of biliary diversion using different methods (PEBD, IE or PIBD) in PFIC patients regarding the endpoint of need for liver transplantation and included 24 studies with 411 children in the meta-analysis. Overall 27% of children needed liver transplantation until the last follow-up (32.2% (93/288) after PEBD, 10.7% (10/93) after PIBD, and 26.6% (8/30) post IE surgery). Due to minimal overlap of confidence interval, suggesting that children undergoing PIBD had lower need of liver transplantation.
  Children with PFIC type II most commonly underwent a transplant 30/79 [38%], however no data is provided for PFIC1
- **Li et al 2021** investigated the effect of cholecystocolostomy and reported native liver survival rates of 76.5% in PFIC1 (13/17), 69.2% in PFIC2 (9/13), 25% in PFIC3 (1/4).
- **Van Wessel et al 2021** investigated the effect of surgical biliary diversion in children with PFIC1 and included 29 children and estimated a proportion of patients alive with native liver the ages of 5, 10, 15, and 18 years of age was 46%, 58%, 65%, and 74%.
- In summary, the available evidence on native liver survival seems to suggest that native liver survival after surgical biliary diversion / cholecystocolostomy lies somewhere in the range of 50-75%, depending on age and PFIC subtype, with more reliable data by **Bolia et al. 2022** indicating a proportion on the upper end of that range.
- Because all of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default
- See **table 5** for the systematic review and meta-analysis of **Bolia et al. 2022**, and **table 6** for the observational studies by **Li et al 2021** and **Van Wessel et al 2021.**
- We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.
- While we observed some risk of bias in the included study by **Li et al 2021**, we chose not to downgrade due to the small number of participants provided in comparison to the other studies.
- No downgrades were performed imprecision or other considerations.
- The authors of the systematic review did not perform an analysis for publication bias, nonetheless we decided not to downgrade for publication bias.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence (systematic review + single studies) for the for the endpoint "Survival with native liver" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 5: Summary of Findings Table PICO 4 Surgical biliary diversion vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Native liver survival rate

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Need for liver transplantation												
24 (n = 411)	Observational	Not serious	Not serious	Serious[1]	Not serious	None	n.s.	n.s.	Overall 27%, 111/411		VERY LOW * ⨁⊖⊖⊖	CRITICAL
n.s (n = 288)	Observational	Not serious	Not serious	Serious[1]	Not serious	None	n.s.	n.s.	PEBD 32.2% (93/288)		VERY LOW * ⨁⊖⊖⊖	CRITICAL
n.s (n = 93)	Observational	Not serious	Not serious	Serious[1]	Not serious	None	n.s.	n.s.	PIBD 10.7% (10/93)		VERY LOW * ⨁⊖⊖⊖	CRITICAL
n.s (n = 30)	Observational	Not serious	Not serious	Serious[1]	Not serious	None	n.s.	n.s.	IE 26.6% (8/30)		VERY LOW * ⨁⊖⊖⊖	CRITICAL

Reference:

Meta-analysis:

- Bolia R, et al. Biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2022 Feb;16(2):163-172.

Included primary studies:

- Arnell H, et al. Follow-up in children with progressive familial intrahepatic cholestasis after partial external biliary diversion. J Pediatr Gastroenterol Nutr . 2010 Oct;51(4):494-9.
- Arnell H, et al. Preoperative observations and short-term outcome after partial external biliary diversion in 13 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2008 Jul;43(7):1312-20.
- Bjørnland K, et al. Partial Biliary Diversion May Promote Long-Term Relief of Pruritus and Native Liver Survival in Children with Cholestatic Liver Diseases. Eur J Pediatr Surg 2021 Aug;31(4):341-346.

- Bull LN, et al. Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies. Hepatol Commun 2018 Mar 30;2(5):515-528.
- Erginel B, et al. Long-term outcomes of six patients after partial internal biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2018 Mar;53(3):468-471.
- Foroutan HR, et al. Effects of partial internal biliary diversion on long-term outcomes in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: experience in 44 patients. Pediatr Surg Int . 2020 May;36(5):603-610.
- Halaweish I, et al. Long-term outcome after partial external biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2010 May;45(5):934-7.
- Ismail H, et al. Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: liver transplantation or partial external biliary diversion. Pediatr Transplant 1999 Aug;3(3):219-24.
- Kaliciński, PJ et al. Surgical treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: comparison of partial external biliary diversion and ileal bypass. Eur J Pediatr Surg . 2003 Oct;13(5):307-11.
- Lemoine C, et al. Outcomes following partial external biliary diversion in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2017 Feb;52(2):268-272.
- Melter M, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients. Am J Gastroenterol 2000 Dec;95(12):3522-8.
- Ramachandran P, et al. Outcome of partial internal biliary diversion for intractable pruritus in children with cholestatic liver disease. Pediatr Surg Int 2014 Oct;30(10):1045-9.
- Schukfeh N, et al. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg . 2012 Mar;47(3):501-5.
- Yang H, et al. Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009 Aug;49(2):216-21.

Footnotes:
***** Because all of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
[1] We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.

Table 6: Narrative Summary of Findings PICO 4: Surgical biliary diversion vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Native liver survival

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Li et al 2021	Serious [1]	41 PFIC children	Cholecystocolostomy	Pre-post comparison	Native liver survival rate	Serious[2]	Not serious	76.5% in PFIC1 (13/17) 69.2% in PFIC2 (9/13) 25% in PFIC3 (1/4)
Li et al 2021	Serious [1]	41 PFIC children	Cholecystocolostomy	Pre-post comparison	Excluding pre-op cirrhosis	Serious[2]	Not serious	81.3% in PFIC1 (13/16) 75% in PFIC2 (9/12) 50% in PFIC3 (1/2)
Li et al 2021	Serious [1]	41 PFIC children	Cholecystocolostomy	Pre-post comparison	Overall non-transplant survival	Serious[2]	Not serious	73.2% (30/41)
Li et al 2021	Serious [1]	41 PFIC children	Cholecystocolostomy	Pre-post comparison	Excluding pre-op cirrhosis	Serious[2]	Not serious	81.1% (30/37)
Van Wessel et al 2021	Not serious	29 PFIC children	Surgical bilary diversion	Pre-post comparison	Estimated proportion of patients alive with native liver	Serious[1]	Not serious	Median follow-up after SBD was 5.3 years. ages of 5, 10, 15, and 18 years 46%, 58%, 65%, and 74%.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Native liver survival	Not serious	Not serious				Serious [2]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Li, Q, et al. Long-term outcome following cholecystocolostomy in 41 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. Pediatr Surg Int . 2021 Jun;37(6):723-730.**
- **Van Wessel, DBE, et al. Impact of Genotype, Serum Bile Acids, and Surgical Biliary Diversion on Native Liver Survival in FIC1 Deficiency. Hepatology . 2021 Aug;74(2):892-906.**

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] We downgraded once due high risk of bias identified using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies, due to 0 stars in comparability domain.

[2] We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in the included study, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.

Endpoint: Adverse events

- **Bolia et al. 2022** analyzed the effect of biliary diversion using different methods (PEBD, IE or PIBD) in PFIC patients regarding the endpoint of complications and included 15 studies with 250 children in the meta-analysis. Overall complications were observed in 31.6% of the children, 38% (57/150) of PEBD cases, 21.8% (19/87) PIBD cases and 23% (3/13) IE cases.
  Complications were significantly more frequent with PEBD than PIBD (38% vs 21.8%, p = 0.02).
- **Li et al 2021** investigated the effect of cholecystocolostomy and reported adverse events regarding medium-term complications including diarrhea in five patients, constipation in five, cholangitis in six, intrahepatic reflux from Y-loop in three and cystic duct stenosis in one.
  Half of the patients had complete resolution of symptoms and while 17% responded initially and had recurrence of pruritus and TBA abnormality and 34% had poor resolution of symptoms.
- Because all of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default
- See **table 7** for the systematic review and meta-analysis of **Bolia et al. 2022**, and **table 8** for the observational study by **Li et al 2021.**
- We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.
  In addition, the meta-analysis by **Bolia et al. 2022** did not directly report adverse events but rather complications, but we refrained from downgrading any further.
- While we observed some risk of bias in the included study by **Li et al 2021**, we chose not to downgrade due to the small number of participants provided in comparison to the other studies.
- No downgrades were performed imprecision or other considerations.
- The authors of the systematic review did not perform an analysis for publication bias, nonetheless we decided not to downgrade for publication bias.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence (systematic review + single studies) for the for the endpoint "Adverse events" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 7: Summary of Findings Table PICO 4 Surgical biliary diversion vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Adverse events

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Complications												
15 (n = 250)	Observational	Not serious	Not serious	Serious[1]	Not serious	None	n.s.	n.s.	Overall 79 (31.6%) PEBD 38% (57/150) PIBD 21.8% (19/87) IE 23% (3/13) PEBD vs. PIBD (38% vs 21.8%, p = 0.02).		VERY LOW * ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL

Reference:

Meta-analysis:

- Bolia R, et al. Biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2022 Feb;16(2):163-172.

Included primary studies:

- Arnell H, et al. Follow-up in children with progressive familial intrahepatic cholestasis after partial external biliary diversion. J Pediatr Gastroenterol Nutr . 2010 Oct;51(4):494-9.
- Arnell H, et al. Preoperative observations and short-term outcome after partial external biliary diversion in 13 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2008 Jul;43(7):1312-20.
- Bjørnland K, et al. Partial Biliary Diversion May Promote Long-Term Relief of Pruritus and Native Liver Survival in Children with Cholestatic Liver Diseases. Eur J Pediatr Surg 2021 Aug;31(4):341-346.
- Bull LN, et al. Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies. Hepatol Commun 2018 Mar 30;2(5):515-528.
- Erginel B, et al. Long-term outcomes of six patients after partial internal biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2018 Mar;53(3):468-471.
- Foroutan HR, et al. Effects of partial internal biliary diversion on long-term outcomes in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: experience in 44 patients. Pediatr Surg Int . 2020 May;36(5):603-610.

- Halaweish I, et al. Long-term outcome after partial external biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2010 May;45(5):934-7.
- Ismail H, et al. Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: liver transplantation or partial external biliary diversion. Pediatr Transplant 1999 Aug;3(3):219-24.
- Kaliciński, PJ et al. Surgical treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: comparison of partial external biliary diversion and ileal bypass. Eur J Pediatr Surg . 2003 Oct;13(5):307-11.
- Lemoine C, et al. Outcomes following partial external biliary diversion in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2017 Feb;52(2):268-272.
- Melter M, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients. Am J Gastroenterol 2000 Dec;95(12):3522-8.
- Ramachandran P, et al. Outcome of partial internal biliary diversion for intractable pruritus in children with cholestatic liver disease. Pediatr Surg Int 2014 Oct;30(10):1045-9.
- Schukfeh N, et al. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg . 2012 Mar;47(3):501-5.
- Yang H, et al. Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009 Aug;49(2):216-21.

Footnotes:

* Because all of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default.

[1] We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.

Table 8: Narrative Summary of Findings PICO 4: Surgical biliary diversion vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Adverse events

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Li et al 2021	Serious [1]	58 PFIC children	Cholecystocolostomy	Pre-post comparison	Adverse events	Serious[2]	Not serious	Medium-term complications identified include diarrhea in 5 patients, constipation in 5, cholangitis in six, intrahepatic reflux from Y-loop in three and cystic duct stenosis in one. No dehydration, electrolyte derangements or fat-soluble vitamins deficiency was noted.
Li et al 2021	Serious [1]	41 PFIC children	Cholecystocolostomy	Pre-post comparison	Resolution of symptoms	Serious[2]	Not serious	Half of the patients (20/41) had complete resolution of symptoms and remained symptoms free on long-term follow-up, whilst 7 (17%) responded initially with recurrence of pruritus and abnormality of TBA level beyond 12 months and 14 (34%) had poor resolution of symptoms from cholecystocolostomy.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Serious[1]	Not serious				Serious [2]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Li, Q, et al. Long-term outcome following cholecystocolostomy in 41 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. Pediatr Surg Int . 2021 Jun;37(6):723-730.**

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] We downgraded once due high risk of bias identified using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies, due to 0 stars in comparability domain.

2 We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in the included study, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.

PICO 5: AG 5.3c

Population: FIC1 deficiency / PFIC type 1 - all patients
Intervention: IBAT inhibitor (incl. Comparison of Different dosing strategies) #IBAT, maralixibat, odevixibat
Comparison: Surgical biliary diversion
Outcome: Itch, Serum bile acids, survival with native liver

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed 4 studies for this PICO question, one is a randomized controlled trial by **Thompson et al 2022**, as well as two phase two non-randomized open-label studies by **Baumann et al 2021** and **Loomes et al 2022** and one case report by **Slavetinsky et al 2020**.
All the included studies represent indirect evidence for the PICO question since no studies directly compares IBAT inhibitors with surgical biliary diversion.
Thompson et al 2022 compared IBAT inhibitors with placebo; the two non-randomized open-label studies by **Baumann et al 2021** and **Loomes et al 2022** do not have a comparison group other than the pre and post intervention comparison.
Due to the availability of randomized controlled trials, although indirect, the case report by **Slavetinsky et al 2020** was not considered for the GRADE summary of findings as it represents the lowest possible evidence.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Itch / Pruritus

- **Baumann et al 2021** analyzed the effect of **odevixibat** in pediatric patients with chronic cholestatic disease (including but not limited to PFIC) regarding the endpoint of Pruritus using the VAS-itch, PO-SCORAD itch and the Whitington itch score instrument.
- **Loomes et al 2022** analyzed the effect of **Maralixibat** in pediatric patients with confirmed PFIC1, PFIC2 BSEP diagnosis regarding the endpoint of Pruritus using the ItchRo(Obs) score instrument.
- **Thompson et al 2022** analyzed the effect of **odevixibat** versus **placebo** in pediatric patients with confirmed PFIC1 or PFIC2 diagnosis regarding the endpoint of Pruritus using the ObsRO instrument.
- Because the included studies are (randomized) controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 1**).
- As specified in the SoF **table 1**, the randomized trial by **Thompson et al 2022** reported improvements in pruritus over 24 weeks in the intervention group compared to the placebo group. In a subgroup analysis for PFIC 1 and PFIC 2 the effect vs placebo was not significant.
- The non-randomized trial by **Baumann et al 2021** also reported a reduction of pruritus by week 4 after intervention compared to the baseline in a PFIC subgroup analysis for the VAS-Itch, the PO-SCORAD but not the Whitington itch score.
- The non-randomized trial by **Loomes et al 2022** also reported a reduction of pruritus by week 13 after intervention compared to the baseline.
- In conclusion, all of the included studies report favorable effects of IBAT inhibitors in PFIC patients regarding pruritus.
- We downgraded once due to serious indirectness since all included studies do not compare IBAT inhibitors with surgical biliary diversion.
- We downgraded once due to high risk of bias in two of the three included studies.
- No downgrades were performed due to heterogeneity or imprecision.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint “Itch / Pruritus” was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 5: IBAT inhibitor vs. Surgical biliary diversion: Itch / Pruritus

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Baumann et al 2021	Serious [1]	13 PFIC patients	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Itch VAS-itch	Serious[2]	Not serious	mean change - 2.7 (range, -5.9 to 0.4);
Baumann et al 2021	Serious [1]	13 PFIC patients	**Odevixibat**	Pre-post comparison	PO-SCORAD itch score	Serious[2]	Not serious	mean change - 2.5 (range, -6 to 0.3)
Baumann et al 2021	Serious [1]	13 PFIC patients	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Whitington Itch score	Serious[2]	Not serious	mean change - 1.1 (range, -3 to 0.1)
Loomes et al 2022	Serious [1]	33 (PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Itch ItchRo(Obs) week 13	Serious[2]	Not serious	mean change −0.8 (95% CI −1.04, −0.53; p < 0.001).
Loomes et al 2022	Serious [1]	6 PFIC1 patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Itch ItchRo(Obs) week 72	Serious[2]	Not serious	Mean change: -0.7 (−1.75, 0.34), p = 0.142
Loomes et al 2022	Serious [1]	2 PFIC1 patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Itch ItchRo(Obs) week 240	Serious[2]	Not serious	Mean change: -0.9 (−3.65, 1.79) p = 0.144
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Itch ObsRO Model-adjusted (least squares) mean [Standard error]	Serious[2]	Not serious	**Odevixibat** combined 55% p = 0·0038 vs. 40 µg/kg per day 58%, p = 0·0032 120 µg/kg per day 52%, p = 0·033 **Placebo group** 30% model-adjusted mean diff 25.0% [95% CI 8·5−41·5]; p=0·0038).
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	mean change from baseline to weeks 21 to 24 in ObsRO pruritus score	Serious[2]	Not serious	**Odevixibat**: −1·11 (SD 1·20) **Placebo:** −0·25 (0·78)
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Proportion of positive pruritus over 24 weeks subgroup analysis	Serious[2]	Not serious	**PFIC 1:** Odevixibat 62 (37 to 84) Placebo 22 (2 to 42)

					mean, (95% CI) estimated			**PFIC 2** Odevixibat 51 (38 to 62) Placebo 32 (17 to 44)
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Itch Pruritus	Serious[3]	Not serious				Serious [4]	Not serious	None
GRADE	⨁⨁⨀⨀	LOW*						

References:

- **Baumann, U, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021 Sep;45(5):101751.**
- **Loomes KM, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. Hepatol Commun 2022 Sep;6(9):2379-2390.**
- **Thompson RJ, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022 Sep;7(9):830-842.**

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 Four domains in the Cochrane risk of bias tool 1 were considered to be of high risk of bias.

2 The included studies represent indirect evidence in respect to the PICO question due to lacking or wrong comparison.

3 We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in two of the three included studies.

4 We downgraded once due to serious indirectness since all included studies do not compare IBAT inhibitors with surgical biliary diversion.

Endpoint: Serum bile acids

- **Baumann et al 2021** analyzed the effect of **Odevixibat** in pediatric patients with chronic cholestatic disease (including but not limited to PFIC) regarding the endpoint of serum bile acid change.
- **Loomes et al 2022** analyzed the effect of **Maralixibat** in pediatric patients with confirmed PFIC1, PFIC2/BSEP diagnosis regarding the endpoint of serum bile acid change.
- **Thompson et al 2022** analyzed the effect of **Odevixibat** versus **placebo** in pediatric patients with confirmed PFIC1 or PFIC2 diagnosis regarding the endpoint of serum bile acid change.
- Because the included studies are (randomized) controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 2**).
- As specified in the SoF **table 2**, the randomized trial by **Thompson et al 2022 r**eported a higher percentage in serum bile response in the intervention group compared to the placebo group. In a subgroup analysis for PFIC 1 and PFIC 2 the effect vs placebo was not significant.
- The non-randomized trial by **Baumann et al 2021** also reported a reduction of serum bile acids by week 4 after intervention compared to the baseline in a PFIC subgroup analysis.
- The non-randomized trial by **Loomes et al 2022** did not observe a significant decrease in serum bile acids at any timepoint after intervention compared to the baseline.
- In conclusion, two of three of the included studies report favorable effects of IBAT inhibtors in PFIC patients regarding serum bile acid response / reduction, but this effect was not observed in the third.
- We downgraded once due to serious indirectness since all included studies do not compare IBAT inhibitors with surgical biliary diversion.
- We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in two of the three included studies.
- We did not downgrade for heterogeneity, although the effect of IBAT inhibitor administration was not observed in the study by **Loomes et al 2022**. We consider the study by **Thompson et al 2022** to provide the most reliable evidence, which is confirmed by the findings of **Baumann et al 2021.** While the reports by **Loomes et al 2022** do no directly confirm these other findings, no opposite effect was effect was observed by the intervention.
  The difference in the observation is also likely related to difference in treatment drug being Odevixibat in the trials by **Baumann et al 2021** and **Thompson et al 2022** and Maralixibat in the trials by **Loomes et al 2022.**
- No downgrades were performed due to heterogeneity or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the quality of evidence for the endpoint "Serum bile acids" was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 5: IBAT inhibitor vs. Surgical biliary diversion Serum bile acids.

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Baumann et al 2021	Serious [1]	Overall population (PFIC; BSEP, MD3)	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acids after 4 weeks	Serious[2]	Not serious	mean change - 123.1 mmol/L (range, -394 to 14.5)
Baumann et al 2021	Serious [1]	13 PFIC patients	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acids after 4 weeks	Serious[2]	Not serious	mean change -165.1 mmol/L (range, -394 to -1.2)
Baumann et al 2021	Serious [1]	Overall population	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acids after 4 weeks	Serious[2]	Not serious	Mean (SEM) % per dose: 10 mmg/kg (n = 4): -31 30 mmg/kg (n = 6): -56 60 mmg/kg (n = 4): -63 100 mmg/kg (n = 6): -48 200 mmg/kg: (n = 4): -51
Loomes et al 2022	Serious [1]	33 (PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 13	Serious[2]	Not serious	mean change −16.9µmol/L [95% CI -74.830, 41.070; p = 0.884]
Loomes et al 2022	Serious [1]	6 PFIC1 patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 72	Serious[2]	Not serious	Mean change: +22.5 (−82.34, 127.28) p = 0.605
Loomes et al 2022	Serious [1]	4 PFIC1 patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 240	Serious[2]	Not serious	Mean change: - 17.6 (−106.10, 70.97) p = 0.573
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Serum bile acid response at week 24	Not serious	Not serious	**Odevixibat** combined 14/42 [33%], p = 0·0030 40 µg/kg/day: 10/23 [43%], p = 0·0006 120 µg/kg/day: 4/19 [21%], p= 0·035 **Placebo group** 0/20 [SE 9] model-adjusted mean difference 30.7% [95% CI 12.6 to 48·8; p=0·0030).

Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Serum bile acid response over 24 weeks subgroup	Not serious	Not serious	**PFIC 1:** Odevixibat 17 (3 to 48) Placebo 0 (0 to 53) **PFIC 2** Odevixibat 40 (22 to 60) Placebo 0 (0 to 22)
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Serum bile acids	Serious[3]	Not serious				Serious[4]	Not serious	None
GRADE	⨁⨁⨀⨀	LOW*						

References:

- **Baumann, U, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021 Sep;45(5):101751.**
- **Loomes KM, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. Hepatol Commun 2022 Sep;6(9):2379-2390.**
- **Thompson RJ, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022 Sep;7(9):830-842.**

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 Four domains in the Cochrane risk of bias tool 1 were considered to be of high risk of bias.

2 The included studies represent indirect evidence in respect to the PICO question due to lacking or wrong comparison.

3 We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in two of the three included studies.

4 We downgraded once due to serious indirectness since all included studies do not compare IBAT inhibitors with surgical biliary diversion.

Endpoint: Adverse events

- **Baumann et al 2021** analyzed the effect of **Odevixibat** in pediatric patients with chronic cholestatic disease (including but not limited to PFIC) regarding the endpoint of adverse events and serious adverse events.
- **Loomes et al 2022** analyzed the effect of **Maralixibat** in pediatric patients with confirmed PFIC1, PFIC2 or BSEP diagnosis regarding the endpoint of adverse events, serious adverse events and TEAEs, as well as serious TEAEs.
- **Thompson et al 2022** analyzed the effect of **Odevixibat** versus **placebo** in pediatric patients with confirmed PFIC1 or PFIC2 diagnosis regarding the endpoint of treatment emergent adverse events (TAEA) and serious adverse events (TAEA).
- Because the included studies are (randomized) controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 3**).
- As specified in the SoF **table 3** in a narrative manner, the randomized trial by **Thompson et al 2022 r**eported a similar rate of TAEAs between treatment groups regardless of dose and placebo group. Serious TEAEs occurred infrequently and more often in the placebo group.
- The non-randomized trial by **Baumann et al 2021** rate of AEs that is comparable to that by the study authors of **Thompson et al 2022** and the author's claim that AEs were considered to be mild, transient and unrelated to treatment. Serious adverse events were rare and occurred in the 100mg/kg cohort but were considered unrelated to the treatment.
- The non-randomized trial by **Loomes et al 2022** reports 8 patients discontinuing Maralixibat treatment due to adverse events resulting in non-serious increases in bilirubin, pancreatitis, pruritus, hepatic mass, and decreased vitamin E.
  15 patients had serious TEAEs reported during the study, of which abdominal pain, diarrhea, and gastroenteritis were the only SAEs reported in at least 1 patient
- In conclusion, two of three of the included studies report comparable effects of IBAT inhibitors in PFIC patients regarding adverse events but this effect was not observed in the third.
- We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in two of the three included studies.
- We did not downgrade for heterogeneity, although the effect of IBAT inhibitor administration was not observed in the study by **Loomes et al 2022**. We consider the study by **Thompson et al 2022** to provide the most reliable evidence, which is confirmed by the findings of **Baumann et al 2021.** While the reports by **Loomes et al 2022** do no directly confirm these other findings, no opposite effect was effect was observed by the intervention.
  The difference in the observation is also likely related to difference in treatment drug being Odevixibat in the trials by **Baumann et al 2021** and **Thompson et al 2022** and Maralixibat in the trials by **Loomes et al 2022.**
- We downgraded once due to serious indirectness since all included studies do not compare IBAT inhibitors with surgical biliary diversion.
- No downgrades were performed due to heterogeneity or imprecision.

Following the approach of the GRADE Working Group, the quality of evidence for the endpoint "Adverse events" was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 3: Narrative Summary of Findings PICO 5: IBAT inhibitor vs. Surgical biliary diversion: Adverse events

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Baumann et al 2021	Serious [1]	Overall population (PFIC; BSEP, MD3)	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acids after 4 weeks	Serious[2]	Not serious	Odevixibat was well tolerated, and all patients completed treatment. Most AEs were mild, transient, and considered unrelated to treatment. Of the 24 patient enrollments, 18 (75%) experienced an AE during the study. AEs reported in >10% of patients were ear infection and pyrexia (n = 3 [12.5%], each), which were considered mild, non-serious, and unrelated to treatment. There were no SAEs considered related to treatment, and 2 SAEs unrelated to odevixibat occurred in the 100 mg/kg cohort (gastroenteritis and influenza).
Loomes et al 2022	Serious [1]	33 (PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 13	Serious[2]	Not serious	Throughout the study, maralixibat was generally safe and well tolerated. All patients experienced ≥ 1 TEAE, with most being mild or moderate in severity (58%) and transient in nature. The most common TEAEs were pyrexia (20 [61%] patients), diarrhea (19 [58%] patients), and cough (18 [55%] patients). Eight patients (1 with FIC1 deficiency, 7 with BSEP deficiency) discontinued maralixibat due to an adverse event during the study (4 due to nonserious events of increases in serum bilirubin; 1 due to a nonserious event of pancreatitis; 1 due to a nonserious event of decreased vitamin E; 1 due to a nonserious event of pruritus; and 1 due to a nonserious event of hepatic mass [reported as a Grade 1 event of liver nodules, resulting in the patient subsequently undergoing liver transplantation]). A total of 15 patients had serious TEAEs reported during the study, of which abdominal pain, diarrhea, and gastroenteritis were the only SAEs reported in

								at least 1 patient (2 patients each). No deaths were reported during the study.
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Serum bile acid response	Serious[2]	Not serious	Overall, 35 (83%) of the 42 patients receiving odevixibat experienced any TEAE; a similar rate was observed in patients receiving placebo (17 [85%] of 20). The overall rate of TEAEs was similar between odevixibat dose groups. Most TEAEs were mild or moderate in severity. The most common treatment-emergent adverse events (TEAEs) were diarrhoea or frequent bowel movements (13 [31%] of 42 for odevixibat vs two [10%] of 20 for placebo) and fever (12 [29%] of 42 vs five [25%] of 20); serious TEAEs occurred in three (7%) of 42 odevixibat-treated patients and in five (25%) of 20 placebo-treated patients.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Serious[3]	Not serious				Serious[4]	Not serious	None
GRADE	⨁⨁⨀⨀	LOW*						

References:

- **Baumann, U, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021 Sep;45(5):101751.**
- **Loomes KM, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. Hepatol Commun 2022 Sep;6(9):2379-2390.**
- **Thompson RJ, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022 Sep;7(9):830-842.**

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 Four domains in the Cochrane risk of bias tool 1 were considered to be of high risk of bias.

2 The included studies represent indirect evidence in respect to the PICO question due to lacking or wrong comparison.

3 We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in two of the three included studies.

4 We downgraded once due to serious indirectness since all included studies do not compare BAT inhibitors with surgical biliary diversion.

Endpoint: Survival with native liver

- **Loomes et al 2022** analyzed the effect of **Maralixibat** in pediatric patients with confirmed PFIC1, PFIC2 or BSEP diagnosis regarding the endpoint of transplant-free survival.
- **Thompson et al 2022** analyzed the effect of **Odevixibat** versus **placebo** in pediatric patients with confirmed PFIC1 or PFIC2 diagnosis regarding the endpoint of need for liver transplant
- Because the included studies are (randomized) controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 4**).
- As specified in the SoF **table 4** in a narrative manner, the randomized trial by **Thompson et al 2022 r**eported that none of the 62 patients (which amounts to all groups) underwent “surgical interruption of the enterohepatic circulation or liver transplantation during the study”.
- The non-randomized trial by **Loomes et al 2022** reports that all sBA responders demonstrated transplant-free survival 5 weeks after intervention compared to non-responders. Two responders, who were listed for transplantation at the beginning of the study improved sufficiently to be removed from the transplant list.
- In conclusion the included studies report no need for transplantation in the randomized controlled study by **Thompson et al 2022** and the study by non-randomized trial by **Loomes et al 2022** reports that sBA responders in the study were not in need of transplantation, opposed to the nonresponders These results are not directly comparable and consequently, it is difficult to draw conclusions. However, there is indication that the treatment with Odevixibat has positive impact on the survival with native liver, but no direct comparison to surgical biliary diversion is available.
- We downgraded due to serious indirectness, because **Loomes et al 2022** and **Thompson et al 2022 did** not present direct comparison between IBAT inhibitor and surgical biliary diversion.
- We downgraded once due to high risk of bias in one of the included studies.
- No downgrades were performed due to heterogeneity or imprecision.
- **Following the approach of the GRADE Working Group, the quality of evidence for the endpoint “Survival with native liver” was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).**

Table 4: Narrative Summary of Findings PICO 5: IBAT inhibitor vs. Surgical biliary diversion: Survival with native liver

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Loomes et al 2022	Serious [1]	33 (PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 13	Serious	Not serious	"All sBA responders demonstrated transplant-free survival after > 5 years of receiving maralixibat compared with none of the sBA nonresponders ($p < 0.001$). Two sBA responders, who were listed for liver transplantation (for the indication of refractory pruritus) at the beginning of the study, improved sufficiently to be removed from the transplant wait list."
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Serum bile acid response	Not serious	Not serious	"None of the 62 patients underwent surgical interruption of the enterohepatic circulation or liver transplantation during the study."
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Survival with native liver	Serious[3]	Not serious				Not serious[4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊖⊖	LOW*						

References:

- **Loomes KM, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. Hepatol Commun 2022 Sep;6(9):2379-2390.**
- **Thompson RJ, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022 Sep;7(9):830-842.**

Footnotes:

***Since the majority of included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as HIGH for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 Four domains in the Cochrane risk of bias tool 1 were considered to be of high risk of bias (**Loomes et al 2022)**

2 We downgraded due to serious indirectness, because **Loomes et al 2022** and **Thompson et al 2022 did** not present direct comparison between IBAT inhibitor and surgical biliary diversion.

3 We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in one of the two included studies.
4 We did not downgrade due to serious indirectness because all included studies were indirect.

PICO 6: AG 5.3d

Population: FIC1 deficiency / PFIC type 1 - adult patients with periodic course #BRIC, FIC1, periodic
Intervention: Nasobiliary drainage
Comparison: Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine
Outcome: Itch, Serum bile acids

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed 2 studies for this PICO question, among which a case series by **Jannone et al 2020** and a single case report by **Choudhury et al 2018**.
In addition, two studies were submitted by guideline expert working members, one of which a cohort study by **Yakar et al 2016** and a case series by **Stapelbroek et al 2006**.
We decided to consider the retrospective cohort study by **Yakar et al 2016** as our main source of evidence in our narrative synthesis, since it represents the highest available evidence and additionally include the case series by **Jannone et al 2020** and **Stapelbroek et al 2006**.
We chose to omit the case report by **Choudhury et al 2018** entirely, due to the availability of superior evidence in comparison.
The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Itch/Pruritus

- **Jannone et al 2020** investigated the effect of transient endoscopic nasobiliary drainage (NBD) prior to partial internal biliary diversion (PIBD) surgery in three PFIC type II patients and reported resolution of pruritus in two out of three patients.
- **Stapelbroek et al 2006** investigated the effect of nasobiliary drainage in 3 BRIC patients and reported pruritus disappearance within 24 hours in two out of three patients.
- In summary, the available evidence suggests that nasobiliary drainage has a beneficial effect on pruritus resolvement observed by **Jannone et al 2020 and Stapelbroek et al 2006.** There is however, no comparison between the nasobiliary drainage and medical treatment with Ursodeoxycholic acid, Rifampicin or Cholestyramine, as proposed in the PICO.
- Because all of the included studies were case series, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
- See **table 1** for the observational studies by **Jannone et al 2020 and Stapelbroek et al 2006.**
- We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.
- We downgraded once due to serious risk of bias in the included studies.
- No downgrades were performed heterogeneity or imprecision.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the for the endpoint "Itch/Pruritus" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 6: Nasobiliary drainage vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Itch (pruritus resolvement)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Jannone et al 2020	Serious [1]	3 PFIC II patients	transient endoscopic nasobiliary drainage (NBD) prior PIBD surgery	Pre-post comparison	Pruritus resolution	Serious[2]	Not serious	Two patients repeatedly responded to NBD and presented with complete pruritus resolution after subsequent PIBD. NBD failed technically in the third patient, and PIBD was partially successful.
Stapelbroek et al 2006	Serious [1]	3 BRIC patients	nasobiliary drainage (NBD)	Pre-post comparison	Pruritus resolution	Serious[2]	Not serious	Patient 1 and 2: Pruritus disappeared within 24 hours Patient 3: not reported.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Itch Pruritus	Serious[1]	Not serious				Serious [2]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Jannone G, et al. Nasobiliary drainage prior to surgical biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis type II. Eur J Pediatr 2020 Oct;179(10):1547-1552.**
- **Stapelbroek, JM et al. Nasobiliary drainage induces long-lasting remission in benign recurrent intrahepatic cholestasis. Hepatology 2006 Jan;43(1):51-3.**

Footnotes:

***Since the included studies were case series, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 We downgraded once due high risk of bias identified using the Joana-Briggs Institute (JBI) checklist for case series, due to more than two questions answered with no and therefore considered to be high risk of bias.

2 We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in the included study, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post nasobiliary drainage comparisons.

Endpoint: Serum bile acids:

- **Jannone et al 2020** investigated the effect of transient endoscopic nasobiliary drainage (NBD) prior to partial internal biliary diversion (PIBD) surgery in three PFIC type II patients and reported a reduction from elevated serum total bile acids (TBA) (93.7 µmol/L; normal value < 10 µmol/L) to normal values of 5.0 µmol/L, 24 hours after the procedure in one patient.
- **Stapelbroek et al 2006** investigated the effect of nasobiliary drainage in 3 BRIC patients and reported normalization of bile salts within 24 hours in two out of three patients (it remained normal in the third). In addition, bile salts are also reported in mol%, specifically 72 vs. 83 vs. 78 in patient 1,2,3; reference value 69 ± 2 (mean ± SEM).
- In summary, the available evidence suggests that nasobiliary drainage has a beneficial effect on serum bile acids as reported by **Jannone et al 2020** and **Stapelbroek et al 2006.**
- Because all of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
- See **table 2** for the observational studies by **Jannone et al 2020** and **Stapelbroek et al 2006**
- We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.
- We downgraded once due to serious risk of bias in the included studies.
- No downgrades were performed due to imprecision or other considerations.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the for the endpoint "Serum bile acids" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 6: Nasobiliary drainage vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Serum bile acids

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Jannone et al 2020	Serious [1]	1 PFIC II patients	transient endoscopic nasobiliary drainage (NBD) prior PIBD surgery	Pre-post comparison	Total bile acid	Serious[2]	Not serious	She had ... elevated serum total bile acids (TBA) (93.7 µmol/L). A few hours after the procedure .. TBA levels normalized to 5.0 µmol/L after 24 h
Stapelbroek et al 2006	Serious [1]	3 BRIC patients	nasobiliary drainage (NBD)	Pre-post comparison	Serum bile acid normalization in 24 hours	Serious[3]	Not serious	Patient 1 and 2: Normalization of serum bile acids within 24 hours Patient 3: "Within 24 hours, clinical and biochemical remission was obtained. Serum bilirubin remained normal."
Stapelbroek et al 2006	Serious [1]	3 BRIC patients	nasobiliary drainage (NBD)	Pre-post comparison	Bile salts in the first hour of nasobiliary drainage: (mol%)	Serious[3]	Not serious	72 vs. 83 vs. 78 in patient 1,2,3; reference value 69 ± 2 (mean ± SEM).
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Serum bile acids	Serious[1]	Not serious				Serious [3]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Jannone G, et al. Nasobiliary drainage prior to surgical biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis type II. Eur J Pediatr 2020 Oct;179(10):1547-1552.**
- **Stapelbroek, JM et al. Nasobiliary drainage induces long-lasting remission in benign recurrent intrahepatic cholestasis. Hepatology 2006 Jan;43(1):51-3.**

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 We downgraded once due high risk of bias identified using the Joana-Briggs Institute (JBI) checklist for case series, due to more than two questions answered with no and therefore considered to be high risk of bias (Jannone et al, Stapelbroek et al).

2 We downgraded the level of evidence twice due to serious indirectness in the included study, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) is not investigated. All of the evidence uses pre-post nasobiliary drainage comparisons.
In addition, the outcome of interest is not investigated, but total and indirect bilirubin.
3 We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in the included study, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post nasobiliary drainage comparisons.

Endpoint: Adverse events

- **Yakar et al 2016** investigated the effect of nasobiliary drainage in a cohort of 33 consecutive BRIC patients and reported adverse events in total of 18.2 % of patients. Minor AEs were observed in 62.5 % of patients and could resolved completely with appropriate medical management.
  The most frequent AE was sore throat (6 cases, 37,5%). In one case post-ERCP pancreatitis (PEP) developed, there was no mortality associated with NBD.
- **Jannone et al 2020** investigated the effect of transient endoscopic nasobiliary drainage (NBD) prior to PIBD surgery in three PFIC type II patients and reported mild post-endoscopic biological pancreatitis occurrence in 2/6 NBD procedures, which resolved spontaneously. The only adverse effect observed within 7 years post-PIBD was very mild transient osmotic diarrhea.
- In summary, the available evidence on adverse events native liver reported by **Yakar et al 2016** and **Jannone et al 2020** does not report severe adverse events. Non-serious adverse events appear to be frequent but mild.
- Because all of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default
- See **table 3** for the observational studies by **Yakar et al 2016** and **Jannone et al 2020**
- We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.
- We downgraded once due to serious risk of bias in the included studies.
- No downgrades were performed due to imprecision or other considerations.
- **Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the for the endpoint "Adverse events" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).**

Table 3: Narrative Summary of Findings PICO 6: Nasobiliary drainage vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Adverse events

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Yakar et al 2016	Serious [1]	33 consecutive BRIC patients	nasobiliary drainage (NBD)	Pre-post comparison	Adverse events	Serious[2]	Not serious	Total rate 18.2 % Minor AEs such as rhinorrhea, hoarseness, difficulty in face washing, difficulty in taking medicine, constant worry about the catheter and fatigue were observed in 10/16 cases (62.5 %) All minor AEs resolved completely with appropriate medical management. In one case, PEP developed. There was no mortality associated with NBD. The most frequently encountered AE associated was sore throat (6 cases, 37.5 %).
Jannone et al 2020	Serious [1]	3 PFIC II patients	transient endoscopic nasobiliary drainage (NBD) prior PIBD surgery	Pre-post comparison	Adverse events	Serious[2]	Not serious	Mild post-endoscopic biological pancreatitis occurred in 2/6 NBD procedures and resolved spontaneously. The only adverse effect observed within 7 years post-PIBD was very mild transient osmotic diarrhea.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Serious[1]	Not serious				Serious [3]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Yakar T, et al. Nasobiliary Drainage for Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis in Patients Refractory to Standard Therapy Clin Invest Med 2016 Dec 1;39(6):27522.**
- **Jannone G, et al. Nasobiliary drainage prior to surgical biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis type II. Eur J Pediatr 2020 Oct;179(10):1547-1552.**

Footnotes:
***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
1 We downgraded once due high risk of bias identified using the Joana-Briggs Institute (JBI) checklist for case series, due to more than two questions answered with no and therefore considered to be high risk of bias (Stapelbroek et al), and 0 stars in comparability domain of the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies (Yakar et al)
2 We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in the included study, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post nasobiliary drainage comparisons.

PICO 7: AG 5.6a

Population: BSEP deficiency / PFIC type 2s
Intervention: IBAT inhibitor (incl. Comparison of Different dosing strategies) #IBAT, maralixibat, odevixibat
Comparison: Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo
Outcome: Itch, Serum bile acids

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed four studies for this PICO question, one is a randomized controlled trial by **Thompson et al 2022**, as well as two phase two non-randomized open-label studies by **Baumann et al 2021** and **Loomes et al 2022**.and a case report by **Malatack et al 2018.**
While the randomized controlled trial by **Thompson et al 2022** represents direct evidence for the PICO question, the two non-randomized open-label studies by **Baumann et al 2021** and **Loomes et al 2022** do not have a comparison group other than the pre and post intervention comparison and can therefore be considered indirect evidence.
Due to availability of superior evidence in the form of randomized controlled trials (although in part indirect) we chose to omit the case report by **Malatack et al 2018** in the narrative GRADE assessment, as the comparison drawn by the authors is indirect as well and superior evidence is available in the form of the (randomized) trials by **Baumann et al 2021**, **Loomes et al 2022** and **Thompson et al 2022**.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Itch / Pruritus

- **Baumann et al 2021** analyzed the effect of **odevixibat** in pediatric patients with chronic cholestatic disease (including PFIC 2 and BSEP) regarding the endpoint of Pruritus using the VAS-itch, PO-SCORAD itch and the Whitington itch score instrument.
- **Loomes et al 2022** analyzed the effect of **Maralixibat** in pediatric patients with confirmed PFIC1, PFIC2/BSEP diagnosis regarding the endpoint of Pruritus using the ItchRo(Obs) score instrument.
- **Thompson et al 2022** analyzed the effect of **odevixibat** versus **placebo** in pediatric patients with confirmed PFIC1 or PFIC2 diagnosis regarding the endpoint of Pruritus using the ObsRO instrument.
- Because the included studies are (randomized) controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 1**).
- As specified in the SoF **table 1**, the randomized trial by **Thompson et al 2022** reported improvements in pruritus over 24 weeks in the intervention group compared to the placebo group. In a subgroup analysis for PFIC 1 and PFIC 2 the effect vs placebo was not significant.
- The non-randomized trial by **Baumann et al 2021** also reported a reduction of pruritus by week 4 after intervention compared to the baseline in a PFIC subgroup analysis for the VAS-Itch, the PO-SCORAD but not the Whitington itch score.
- The non-randomized trial by **Loomes et al 2022** also reported a reduction of pruritus by week 13 ,72, and 240 after intervention compared to the baseline in the overall population and in the BSEP population and subpopulation as well.
- In conclusion, all of the included studies report favorable effects of IBAT inhibitors in PFIC2/BSEP patients regarding pruritus.

- We did not downgrade due to serious indirectness, even though **Baumann et al 2021** and **Loomes et al 2022** did not present direct comparison between IBAT inhibitor and either Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo. The reason is that the majority of patients stem from the study by **Thompson et al 2022** which is direct evidence.
- We downgraded once due to high risk of bias in two of the three included studies.
- No downgrades were performed due to heterogeneity or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Itch / Pruritus" was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 7: IBAT inhibitor vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo: Itch / Pruritus

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Baumann et al 2021	Serious [1]	13 PFIC patients	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Itch VAS-itch	Serious	Not serious	mean change - 2.7 (range, -5.9 to 0.4);
Baumann et al 2021	Serious [1]	13 PFIC patients	**Odevixibat**	Pre-post comparison	PO-SCORAD itch score	Serious	Not serious	mean change - 2.5 (range, -6 to 0.3)
Baumann et al 2021	Serious [1]	13 PFIC patients	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Whitington Itch score	Serious	Not serious	mean change - 1.1 (range, -3 to 0.1)
Loomes et al 2022	Serious [1]	33 (PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Itch ItchRo(Obs) week 13	Serious	Not serious	mean change −0.8 (95% CI −1.04, −0.53; p < 0.001).
Loomes et al 2022	Serious [1]	4 t-BSEP patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Itch ItchRo(Obs) week 72	Serious	Not serious	mean change t-BSEP deficiency: −1.4 (−2.68, −0.17), p = 0.037
Loomes et al 2022	Serious [1]	18 nt-BSEP patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Itch ItchRo(Obs) week 72	Serious	Not serious	mean change nt-BSEP deficiency: −1.0 (−1.42, −0.54), p<0.001
Loomes et al 2022	Serious [1]	22 all BSEP patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Itch ItchRo(Obs) week 72	Serious	Not serious	mean change All BSEP deficiency: −1.1 (−1.44, −0.67), p <0.001
Loomes et al 2022	Serious [1]	10 (PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Itch ItchRo(Obs) week 240	Serious	Not serious	mean change −1.6 (−2.27, −0.87), p <0.007
Loomes et al 2022	Serious [1]	8 nt-BSEP patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Itch ItchRo(Obs) week 240	Serious	Not serious	mean change nt-BSEP deficiency: −1.7 (−2.60, −0.86), p = 0.002
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Itch ObsRO Model-adjusted (least squares) mean	Not serious	Not serious	**Odevixibat** combined 55% p = 0·0038 vs. 40 µg/kg per day 58%, p = 0·0032 120 µg/kg per day 52%, p = 0·033 **Placebo group** 30%

								model-adjusted mean diff 25.0% [95% CI 8·5−41·5]; p=0·0038).
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	mean change from baseline to weeks 21 to 24 in ObsRO pruritus score	Not serious	Not serious	**Odevixibat**: −1·11 (SD 1·20) **Placebo:** −0·25 (0·78)
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Proportion of positive pruritus over 24 weeks subgroup analysis mean, (95% CI) estimated	Not serious [2]	Not serious	**PFIC 1:** Odevixibat 62 (37 to 84) Placebo 22 (2 to 42) **PFIC 2** Odevixibat 51 (38 to 62) Placebo 32 (17 to 44)
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Itch Pruritus	Serious[3]	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⨁⨁⨁⊖	MODERATE*						

References:

- **Baumann, U, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021 Sep;45(5):101751.**
- **Loomes KM, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. Hepatol Commun 2022 Sep;6(9):2379-2390.**
- **Thompson RJ, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022 Sep;7(9):830-842.**

Footnotes:

***Since the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as HIGH for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 Four domains in the Cochrane risk of bias tool 1 were considered to be of high risk of bias.

2 We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in two of the three included studies.

3 We did not downgrade due to serious indirectness, even though Baumann et al 2021 and Loomes et al 2022 did not present direct comparison between IBAT inhibitor and either Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo. The reason is that the majority of patients stem from the study by Thompson et al 2022 which is direct evidence.

Endpoint: Serum bile acids

- **Baumann et al 2021** analyzed the effect of **Odevixibat** in pediatric patients with chronic cholestatic disease (including PFIC 2 and BSEP) regarding the endpoint of serum bile acid change.
- **Loomes et al 2022** analyzed the effect of **Maralixibat** in pediatric patients with confirmed PFIC1, PFIC2/BSEP diagnosis regarding the endpoint of serum bile acid change.
- **Thompson et al 2022** analyzed the effect of **Odevixibat** versus **placebo** in pediatric patients with confirmed PFIC1 or PFIC2 diagnosis regarding the endpoint of serum bile acid change.
- Because the included studies are (randomized) controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 2**).
- As specified in the SoF **table 2**, the randomized trial by **Thompson et al 2022 r**eported a higher percentage in serum bile response in the intervention group compared to the placebo group. In a subgroup analysis for PFIC 1 and PFIC 2 the effect vs placebo was not significant.
- The non-randomized trial by **Baumann et al 2021** also reported a reduction of serum bile acids by week 4 after intervention compared to the baseline in a PFIC subgroup analysis.
- The non-randomized trial by **Loomes et al 2022** did not observe a significant decrease in serum bile acids at any timepoint after intervention compared to the baseline for the overall analysis set, only for the nt-BSEP subgroup at week 240.
- In conclusion, all three of the included studies report favorable effects of IBAT inhibtors in mixed cohorts of PFIC1 and PFIC2 patients regarding serum bile acid response / reduction, although this effect was only observed in the third study at a later timepoint. No subgroup analyses for PFIC2 were significant.
- We did not downgrade due to serious indirectness, even though **Baumann et al 2021** and **Loomes et al 2022** did not present direct comparison between IBAT inhibitor and either Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo. The reason is that the majority of patients stem from the study by **Thompson et al 2022** which is direct evidence.
- We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in two of the three included studies.
- We did not downgrade for heterogeneity, although the effect of IBAT inhibitor administration was not observed in the study by **Loomes et al 2022**. We consider the study by **Thompson et al 2022** to provide the most reliable evidence, which is confirmed by the findings of **Baumann et al 2021.** While the reports by **Loomes et al 2022** do no directly confirm these other findings, no opposite effect was effect was observed by the intervention.
  The difference in the observation is also likely related to difference in treatment drug being Odevixibat in the trials by **Baumann et al 2021** and **Thompson et al 2022** and Maralixibat in the trials by **Loomes et al 2022.**
- No downgrades were performed due to heterogeneity or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the quality of evidence for the endpoint "Serum bile acids" was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 7: IBAT inhibitor vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo: Serum bile acids.

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Baumann et al 2021	Serious [1]	Overall population (PFIC; BSEP, MD3)	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acids after 4 weeks	Serious	Not serious	mean change - 123.1 mmol/L (range, -394 to 15)
Baumann et al 2021	Serious [1]	13 PFIC patients	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acids after 4 weeks	Serious	Not serious	mean change -165.1 mmol/L (range, -394 to -1.2)
Baumann et al 2021	Serious [1]	Overall population	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acids after 4 weeks	Serious	Not serious	mean (SEM) % per dose: 10 mmg/kg (n = 4): -31 30 mmg/kg (n = 6): -56 60 mmg/kg (n = 4): -63 100 mmg/kg (n = 6): -48 200 mmg/kg: (n = 4): -51
Loomes et al 2022	Serious [1]	33 (PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 13	Serious	Not serious	mean change −16.9 µmol/L [95% CI -74.830, 41.070; p = 0.884]
Loomes et al 2022	Serious [1]	6 t-BSEP patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 72	Serious	Not serious	mean change: t-BSEP deficiency: −3.3 (−135.55, 128.88), p = 0.941
Loomes et al 2022	Serious [1]	19 nt-BSEP patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 72	Serious	Not serious	mean change: nt-BSEP deficiency −38.1 (−151.49, 75.23), n = 14, p = 0.480
Loomes et al 2022	Serious [1]	25 all BSEP patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 72	Serious	Not serious	mean change All BSEP deficiency: −30.4 (−117.84, 57.04) n = 18, p = 0.473
Loomes et al 2022	Serious [1]	33 (PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 240	Serious	Not serious	mean change Overall: −152.7 (−264.35, −41.08), n = 12, p =0.012
Loomes et al 2022	Serious [1]	19 nt-BSEP patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 240	Serious	Not serious	Mean change nt-BSEP deficiency: −220.3 (−368.74, −71.84), n = 8, p = 0.010

Loomes et al 2022	Serious [1]	4 PFIC1 patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 240	Serious	Not serious	Mean change: - 17.6 (−106.10, 70.97), n = 4, p = 0.573
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Serum bile acid response	Not serious	Not serious	**Odevixibat** combined 14/42 [33%], p = 0·0030 40 µg/kg/day: 10/23 [43%], p = 0·0006 120 µg/kg/day: 4/19 [21%], p= 0·035 **Placebo group** 0/20 [SE 9] model-adjusted mean difference 30.7% [95% CI 12.6 to 48·8; p=0·0030).
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Serum bile acid response over 24 weeks subgroup	Not serious	Not serious	**PFIC 1:** Odevixibat 17 (3 to 48) Placebo 0 (0 to 53) **PFIC 2** Odevixibat 40 (22 to 60) Placebo 0 (0 to 22)
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Serum bile acids	Serious[2]	Not serious				Not serious[3]	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊖	MODERATE*						

References:

- **Baumann, U, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021 Sep;45(5):101751.**
- **Loomes KM, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. Hepatol Commun 2022 Sep;6(9):2379-2390.**
- **Thompson RJ, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022 Sep;7(9):830-842.**

Footnotes:

***Since the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as HIGH for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 Four domains in the Cochrane risk of bias tool 1 were considered to be of high risk of bias.

2 We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in two of the three included studies.
3 We did not downgrade due to serious indirectness, even though Baumann et al 2021 and Loomes et al 2022 did not present direct comparison between IBAT inhibitor and either Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo. The reason is that the majority of patients stem from the study by Thompson et al 2022 which is direct evidence.

Endpoint: Adverse events

- **Baumann et al 2021** analyzed the effect of **Odevixibat** in pediatric patients with chronic cholestatic disease (including PFIC 2 and BSEP) regarding the endpoint of adverse events and serious adverse events.
- **Loomes et al 2022** analyzed the effect of **Maralixibat** in pediatric patients with confirmed PFIC1, PFIC2 or BSEP diagnosis regarding the endpoint of adverse events, serious adverse events and TEAEs, as well as serious TEAEs.
- **Thompson et al 2022** analyzed the effect of **Odevixibat** versus **placebo** in pediatric patients with confirmed PFIC1 or PFIC2 diagnosis regarding the endpoint of treatment emergent adverse events (TAEA) and serious adverse events (TAEA).
- Because the included studies are (randomized) controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 3**).
- As specified in the SoF **table 3** in a narrative manner, the randomized trial by **Thompson et al 2022 r**eported a similar rate of TAEAs between treatment groups regardless of dose and placebo group. Serious TEAEs occurred infrequently and more often in the placebo group.
- The non-randomized trial by **Baumann et al 2021** rate of AEs that is comparable to that by the study authors of **Thompson et al 2022** and the author's claim that AEs were considered to be mild, transient and unrelated to treatment. Serious adverse events were rare and occurred in the 100mg/kg cohort but were considered unrelated to the treatment.
- The non-randomized trial by **Loomes et al 2022** reports 8 patients discontinuing Maralixibat treatment due to adverse events resulting in non-serious increases in bilirubin, pancreatitis, pruritus, hepatic mass, and decreased vitamin E.
  15 patients had serious TEAEs reported during the study, of which abdominal pain, diarrhea, and gastroenteritis were the only SAEs reported in at least 1 patient
- In conclusion, two of three of the included studies report comparable effects of IBAT inhibitors in PFIC patients regarding adverse events but this effect was not observed in the third.
- We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in two of the three included studies.
- We did not downgrade for heterogeneity, although the effect of IBAT inhibitor administration was not observed in the study by **Loomes et al 2022**. We consider the study by **Thompson et al 2022** to provide the most reliable evidence, which is confirmed by the findings of **Baumann et al 2021.** While the reports by **Loomes et al 2022** do no directly confirm these other findings, no opposite effect was effect was observed by the intervention.
  The difference in the observation is also likely related to difference in treatment drug being Odevixibat in the trials by **Baumann et al 2021** and **Thompson et al 2022** and Maralixibat in the trials by **Loomes et al 2022.**
- We did not downgrade due to serious indirectness, even though **Baumann et al 2021** and **Loomes et al 2022** did not present direct comparison between IBAT inhibitor and either Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo. The reason is that the majority of patients stem from the study by **Thompson et al 2022** which is direct evidence.
- No downgrades were performed due to heterogeneity or imprecision.

Following the approach of the GRADE Working Group, the quality of evidence for the endpoint "Adverse events" was rated as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 3: Narrative Summary of Findings PICO 7: IBAT inhibitor vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo: Adverse events

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Baumann et al 2021	Serious [1]	Overall population (PFIC; BSEP, MD3)	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acids after 4 weeks	Serious	Not serious	Odevixibat was well tolerated, and all patients completed treatment. Most AEs were mild, transient, and considered unrelated to treatment. Of the 24 patient enrollments, 18 (75%) experienced an AE during the study. AEs reported in >10% of patients were ear infection and pyrexia (n = 3 [12.5%], each), which were considered mild, non-serious, and unrelated to treatment. There were no SAEs considered related to treatment, and 2 SAEs unrelated to odevixibat occurred in the 100 mg/kg cohort (gastroenteritis and influenza).
Loomes et al 2022	Serious [1]	33 (PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 13	Serious	Not serious	Throughout the study, maralixibat was generally safe and well tolerated. All patients experienced ≥ 1 TEAE, with most being mild or moderate in severity (58%) and transient in nature. The most common TEAEs were pyrexia (20 [61%] patients), diarrhea (19 [58%] patients), and cough (18 [55%] patients). Eight patients (1 with FIC1 deficiency, 7 with BSEP deficiency) discontinued maralixibat due to an adverse event during the study (4 due to nonserious events of increases in serum bilirubin; 1 due to a nonserious event of pancreatitis; 1 due to a nonserious event of decreased vitamin E; 1 due to a nonserious event of pruritus; and 1 due to a nonserious event of hepatic mass [reported as a Grade 1 event of liver nodules, resulting in the patient subsequently undergoing liver transplantation]). A total of 15 patients had serious TEAEs reported during the study, of which abdominal pain, diarrhea, and gastroenteritis were the only SAEs reported in

								at least 1 patient (2 patients each). No deaths were reported during the study.
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Serum bile acid response	Not serious	Not serious	Overall, 35 (83%) of the 42 patients receiving odevixibat experienced any TEAE; a similar rate was observed in patients receiving placebo (17 [85%] of 20; table 2). The overall rate of TEAEs was similar between odevixibat dose groups. Most TEAEs were mild or moderate in severity. The most common treatment-emergent adverse events (TEAEs) were diarrhoea or frequent bowel movements (13 [31%] of 42 for odevixibat vs two [10%] of 20 for placebo) and fever (12 [29%] of 42 vs five [25%] of 20); serious TEAEs occurred in three (7%) of 42 odevixibat-treated patients and in five (25%) of 20 placebo-treated patients.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Serious[2]	Not serious				Not serious [3]	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊕⊖	MODERATE*						

References:

- **Baumann, U, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021 Sep;45(5):101751.**
- **Loomes KM, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. Hepatol Commun 2022 Sep;6(9):2379-2390.**
- **Thompson RJ, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022 Sep;7(9):830-842.**

Footnotes:

***Since the included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as HIGH for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 Four domains in the Cochrane risk of bias tool 1 were considered to be of high risk of bias.

2 We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in two of the three included studies.

3 We did not downgrade due to serious indirectness, even though Baumann et al 2021 and Loomes et al 2022 did not present direct comparison between IBAT inhibitor and either Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine or placebo. The reason is that the majority of patients stem from the study by Thompson et al 2022 which is direct evidence.

PICO 8: AG 5.6b

Population: BSEP deficiency / PFIC type 2
Intervention: Surgical biliary diversion
Comparison: Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine
Outcome: Itch, Serum bile acids, survival with native liver

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed 18 studies for this PICO question, among which three systematic review and meta-analysis by **Bolia et al. 2022**, **Verkade et al 2020** and **Davis et al 2009**.
In addition, 15 cohort studies were identified, most of which retrospective, by **Arnell et al 2008, Arnell et al 2010, Bjornland et al 2020, Bull et al 2018, Erginel et al 2018, Foroutan et al 2020, Halaweish et al 2010, Kaliciski et al 2003, Jankowska et al 2014, Jankowska et al 2016, Li et al 2021, Lemoine et al 2017, Melter et al 2000, Ramachandran et al 2014, Schukfeh et al 2012, Yang et al 2009.**
In addition, a cohort study was submitted by guideline expert working members by **van Wessel et al 2020,** as well as a case series by **Cielicka-Kuszyk et al 2019**.

After evaluating the systematic reviews and meta-analysis we considered the **Bolia et al. 2022**, although it represents indirect evidence, to be the most recent evidence of the highest quality in comparison to **Verkade et al 2020** and **Davis et al 2009** which contain most of the studies from **Bolia et al. 2022**.
The study by **Bolia et al. 2022** also contains all of the above listed primary studies, with the exception of **Li et al 2021, van Wessel et al 2020** and **Cielicka-Kuszyk et al 2019**.
Therefore, we decided to use the review by **Bolia et al. 2022** as our main source of evidence as it summarizes the relevant studies on this PICO question and only include the individual study by **Li et al 2021**, as it represents the same level of evidence as the other primary studies included in the article by **Bolia et al. 2022**, but not **Cielicka-Kuszyk et al 2019**, since there is sufficient available evidence in the form of cohort studies as to not include an additional case series.

The review by **Bolia et al. 2022** included children with PFIC who underwent a biliary diversion procedure: either partial external biliary diversion (PEBD); ileal exclusion (IE) or partial internal biliary diversion (PIBD).
The cohort study by **Li et al 2021** included 41 children with PFIC who underwent a cholecystocolostomy.
The cohort study by **van Wessel et al 2020** included children with BSEP/BRIC2 phenotype who underwent a surgical biliary diversion.
All of the above described evidence can be considered indirect, as none of the studies provide a direct comparison between the PICO comparator of either Ursodeoxycholic acid, Rifampicin or Cholestyramine.
The study details are shown in the corresponding evidence table.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Itch/Pruritus

- **Bolia et al. 2022** analyzed the effect of biliary diversion using different methods (PEBD, IE or PIBD) in PFIC patients regarding the endpoint of itch and included 22 studies with 339 children in the meta-analysis. Pruritus resolved completely in 59.5% of the children. Three studies were available to compare response rates for PFIC1 (21/35, 60%) and PFIC2 (24/42, 57.1%). A subgroup analysis for the type of procedure did not reveal differences in response rate due to overlapping confidence intervals.
- **Li et al 2021** investigated the effect of cholecystocolostomy in 41 PFIC1 and PFIC2 patients and reported resolution of pruritus in 66% of the cases 12 months after the procedure. No subgroup analysis based on PFIC type was presented.
- **Van Wessel et al 2020** investigated the effect of surgical biliary diversion in children with BSEP BRIC2 phenotype and included 264 children.
  The authors report pruritus being present after surgical biliary diversion in 46% of the 37 children for which pre-post data was available.
  (29%) had no improvement of pruritus, (17%) had transient partial or complete relief of pruritus and (54%) had sustained partial or complete relief of pruritus.
  In a subgroup analysis the patients with BSEP1 achieved sustained partial or complete relief of pruritus (18/27, 66%) more often than those with BSEP2 (4/11, 36%) and BSEP3 (0/3, 0%)
- In summary, the available evidence suggests that biliary diversion has a beneficial effect on pruritus observed by **Bolia et al. 2022** in 60% of the patients, which is comparable to the rate of pruritus resolution by cholecystocolostomy reported by **Li et al 2021 (66%)** and **Van Wessel et al 2020** which reported a drop from 97% pruritus to 46%.
- Because all of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default
- See **table 1** for the systematic review and meta-analysis of **Bolia et al. 2022**, and **table 2** for the observational studies by **Li et al 2021** and **van Wessel et al 2020.**
- We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.
- While we observed some risk of bias in the included study by **Li et al 2021**, we chose not to downgrade due to the small number of participants provided in comparison to the other studies.
- No downgrades were performed due inconsistency, imprecision or other considerations.
- The authors of the systematic review did not perform an analysis for publication bias, nonetheless we decided not to downgrade for publication bias.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence (systematic review + single studies) for the for the endpoint "Itch/Pruritus" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 1: Summary of Findings Table PICO 8 Surgical biliary diversion vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Itch (pruritus resolvement)

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Control				
Pruritus resolvement												
22 (n = 339)	Observational	Not serious	Not serious	Serious[1]	Not serious	None	n.s.	n.s.	Overall 202/339 (59.5%) PFIC1 21/35 (60%) PFIC2 24/ 42 (57.1%). (3 studies)		VERY LOW * ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL

Reference:

Meta-analysis:

- Bolia R, et al. Biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2022 Feb;16(2):163-172.

Included primary studies:

- Arnell H, et al. Follow-up in children with progressive familial intrahepatic cholestasis after partial external biliary diversion. J Pediatr Gastroenterol Nutr . 2010 Oct;51(4):494-9.
- Arnell H, et al. Preoperative observations and short-term outcome after partial external biliary diversion in 13 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2008 Jul;43(7):1312-20.
- Bjørnland K, et al. Partial Biliary Diversion May Promote Long-Term Relief of Pruritus and Native Liver Survival in Children with Cholestatic Liver Diseases. Eur J Pediatr Surg 2021 Aug;31(4):341-346.
- Bull LN, et al. Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies. Hepatol Commun 2018 Mar 30;2(5):515-528.
- Erginel B, et al. Long-term outcomes of six patients after partial internal biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2018 Mar;53(3):468-471.
- Foroutan HR, et al. Effects of partial internal biliary diversion on long-term outcomes in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: experience in 44 patients. Pediatr Surg Int . 2020 May;36(5):603-610.

- Halaweish I, et al. Long-term outcome after partial external biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2010 May;45(5):934-7.
- Ismail H, et al. Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: liver transplantation or partial external biliary diversion. Pediatr Transplant 1999 Aug;3(3):219-24.
- Kaliciński, PJ et al. Surgical treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: comparison of partial external biliary diversion and ileal bypass. Eur J Pediatr Surg . 2003 Oct;13(5):307-11.
- Lemoine C, et al. Outcomes following partial external biliary diversion in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2017 Feb;52(2):268-272.
- Melter M, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients. Am J Gastroenterol 2000 Dec;95(12):3522-8.
- Ramachandran P, et al. Outcome of partial internal biliary diversion for intractable pruritus in children with cholestatic liver disease. Pediatr Surg Int 2014 Oct;30(10):1045-9.
- Schukfeh N, et al. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg . 2012 Mar;47(3):501-5.
- Yang H, et al. Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009 Aug;49(2):216-21.

Footnotes:
* Because all of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
[1] We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 8: Surgical biliary diversion vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Itch (pruritus resolve)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Li et al 2021	Serious [1]	41 PFIC children	Cholecystocolostomy	Pre-post comparison	Pruritus resolvement	Serious[2]	Not serious	Majority of patients (27/41, 66%) had resolution of pruritus at 12-month follow-up with a normal TBA level.
Van Wessel et al 2020	Not serious	37 BSEP children with pre-post data	Surgical bilary diversion	Pre-post comparison	Pruritus "present"	Serious[2]	Not serious	Pre SBD: 36/37 (97%) Post SBD, 17/37 (46%) (p < 0.001).
Van Wessel et al 2021	Not serious	37 BSEP children with pre-post data	Surgical bilary diversion	Pre-post comparison	Pruritus improvement "no" or "transient", "sustained" long term (n.s. median FU 4.1 years)	Serious[2]	Not serious	12/41 (29%) no improvement 7/41 (17%) transient or complete relief 22/41 patients (54%) sustained partial or complete relief of pruritus. Subgroup sustained partial or complete relief: BSEP1 18/27, (66%) BSEP2 4/11, (36%) BSEP3 0/3 (0%) (p = 0.002)
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Itch Pruritus	Not serious	Not serious				Serious [2]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Li, Q, et al. Long-term outcome following cholecystocolostomy in 41 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. Pediatr Surg Int . 2021 Jun;37(6):723-730.**
- **Van Wessel, DBE, et al. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. J Hepatol 2020 Jul;73(1):84-93.**

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] We downgraded once due high risk of bias identified using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies, due to 0 stars in comparability domain.

[2] We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in the included study, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.

Endpoint: Serum bile acids:

- **Bolia et al. 2022** analyzed the effect of biliary diversion using different methods (PEBD, IE or PIBD) in PFIC patients regarding the endpoint of improvement in serum bile acid levels and included 14 studies in the meta-analysis. Overall reduction in serum bile acid levels was observed both for PEBD (169.19 (95% CI 98.78 to 239.61 µmol/L, I^2 = 81%, 11 studies n = 144), PIBD (205.1 (95%CI 1.25 to 409.1) µmol/L, two studies) and IE (106 ± 110 decrease to 75.5 ± 92.7 µmol/L after procedure, one study). No subgroup analysis was performed regarding PFIC type.
- **Li et al 2021** investigated the effect of cholecystocolostomy in 41 PFIC1 and PFIC 2 patients and reported significant improvement in total serum bile acid since cholecystocolostomoy.
- **Van Wessel et al 2020** investigated the effect of surgical biliary diversion in children with BSEP and included 37 children and reported a significant decrease in serum bile acids (363 [254–452] to 48 [4–258] µmol/L; median 90% decrease; $p < 0.001$) and serum bile acids were lower in patients with BSEP1 compared to BSEP2 (27 [3–210] vs. 249 [43–332] µmol/L, $p = 0.02$).
- In summary, the available evidence suggests that biliary diversion has a beneficial effect on serum bile acids as reported by **Bolia et al. 2022, Li et al 2021** and **Van Wessel et al 2020**.
- Because all of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
- See **table 3** for the systematic review and meta-analysis of **Bolia et al. 2022** and **table 4** for the observational study by **Li et al 2021** and **van Wessel et al 2020.**
- We downgraded the level of evidence once due to serious inconsistency, as I^2 values are ≥ 80% for both analyses.
- We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.
- No downgrades were performed due to risk of bias, imprecision or other considerations.
- The authors of the systematic review did not perform an analysis for publication bias, nonetheless we decided not to downgrade for publication bias.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence (systematic review + single studies) for the endpoint "Serum bile acids" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 3: Summary of Findings Table PICO 8 Surgical biliary diversion vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Serum bile acid reduction

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Reduction of serum bile acids.												
11 (n = 144)	Observational	Not serious	Serious[1]	Serious[2]	Not serious	None	n.s.	n.s.	**PEBD** 169.19 (95% CI 98.78 to 239.61 µmol/L, I^2 = 81%		VERY LOW * ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
2 (n = 30)	Observational	Not serious	Serious[1]	Serious[2]	Not serious	None	n.s.	n.s.	**PIBD** 205.1 (95%CI 1.25 to 409.1) µmol/L I^2 = 96%		VERY LOW * ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL
1 (n = n.s.)	Observational	Not serious	Not serious	Serious[2]	Not serious	None	n.s.	n.s.	**IE** 106 ± 110 to 75.5 ± 92.7 µmol/L		VERY LOW * ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL

Reference:

Meta-analysis:

- Bolia R, et al. Biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2022 Feb;16(2):163-172.

Included primary studies:

- Arnell H, et al. Follow-up in children with progressive familial intrahepatic cholestasis after partial external biliary diversion. J Pediatr Gastroenterol Nutr . 2010 Oct;51(4):494-9.
- Arnell H, et al. Preoperative observations and short-term outcome after partial external biliary diversion in 13 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2008 Jul;43(7):1312-20.
- Bjørnland K, et al. Partial Biliary Diversion May Promote Long-Term Relief of Pruritus and Native Liver Survival in Children with Cholestatic Liver Diseases. Eur J Pediatr Surg 2021 Aug;31(4):341-346.
- Bull LN, et al. Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies. Hepatol Commun 2018 Mar 30;2(5):515-528.

- Erginel B, et al. Long-term outcomes of six patients after partial internal biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2018 Mar;53(3):468-471.
- Foroutan HR, et al. Effects of partial internal biliary diversion on long-term outcomes in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: experience in 44 patients. Pediatr Surg Int . 2020 May;36(5):603-610.
- Halaweish I, et al. Long-term outcome after partial external biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2010 May;45(5):934-7.
- Ismail H, et al. Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: liver transplantation or partial external biliary diversion. Pediatr Transplant 1999 Aug;3(3):219-24.
- Kaliciński, PJ et al. Surgical treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: comparison of partial external biliary diversion and ileal bypass. Eur J Pediatr Surg . 2003 Oct;13(5):307-11.
- Lemoine C, et al. Outcomes following partial external biliary diversion in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2017 Feb;52(2):268-272.
- Melter M, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients. Am J Gastroenterol 2000 Dec;95(12):3522-8.
- Ramachandran P, et al. Outcome of partial internal biliary diversion for intractable pruritus in children with cholestatic liver disease. Pediatr Surg Int 2014 Oct;30(10):1045-9.
- Schukfeh N, et al. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg . 2012 Mar;47(3):501-5.
- Yang H, et al. Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009 Aug;49(2):216-21.

Footnotes:
* Because all of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
1 We downgraded the level of evidence once due to serious inconsistency, as I^2 values are ≥ 80% for both analyses.
2 We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.

Table 4: Narrative Summary of Findings PICO 8: Surgical biliary diversion vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Serum bile acids

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Li et al 2021	Serious [1]	41 PFIC children	Cholecystocolostomy	Pre-post comparison	Serum total bile acid	Serious[2]	Not serious	Serum TBA, TBIL, DBIL demonstrated statistically significant improvement ($p < 0.05$), since cholecystocolostomy.
Van Wessel et al 2021	Not serious	37 BSEP children with pre-post data	Surgical bilary diversion	Pre-post comparison	Serum bile acid decrease	Serious[1]	Not serious	**Overall pre vs post**: (363 [254–452] to 48 [4–258] µmol/L; median 90% decrease; $p < 0.001$ **Subgroup post SBD:** BSEP1 27 [3–210] µmol/L vs. BSEP2 249 [43–332] µmol/L $p = 0.02$).
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Serum bile acids	Not serious	Not serious				Serious[1]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Van Wessel, DBE, et al. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. J Hepatol 2020 Jul;73(1):84-93.**

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in the included study, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.

Endpoint: Survival with native liver

- **Bolia et al. 2022** analyzed the effect of biliary diversion using different methods (PEBD, IE or PIBD) in PFIC patients regarding the endpoint of need for liver transplantation and included 24 studies with 411 children in the meta-analysis. Overall 27% of children needed liver transplantation until the last follow-up (32.2% (93/288) after PEBD, 10.7% (10/93) after PIBD, and 26.6% (8/30) post IE surgery). Minimal overlap of confidence intervals suggests that children undergoing PIBD had lower need of liver transplantation.
  Children with PFIC type II most commonly underwent a transplant 30/79 [38%], however no data is provided for PFIC1
- **Li et al 2021** investigated the effect of cholecystocolostomy and reported native liver survival rates of 76.5% in PFIC1 (13/17), 69.2% in PFIC2 (9/13), 25% in PFIC3 (1/4).
- **Van Wessel et al 2020** investigated the effect of surgical biliary diversion in children with BSEP and included 37 children and observed that surgical biliary diversion was associated with significantly higher native liver survival in a time dependent Cox regression analysis (HR 0.50; 95% CI 0.27–0.94; p = 0.03) in BSEP1 and BSEP2.
  The difference between BSEP1 and BSEP2 (0.42 (95% CI 0.16–1.07) and 0.64 (95% CI 0.22–1.82) was not statistically significant (difference between HRs: p = 0.57)
- In summary, the available evidence on native liver survival seems to suggest that native liver survival after surgical biliary diversion / cholecystocolostomy lies somewhere in the range of 50-75%, depending on age and PFIC/BSEP subtype, with more reliable data by **Bolia et al. 2022** indicating a proportion on the upper end of that range.
- Because all of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default
- See **table 5** for the systematic review and meta-analysis of **Bolia et al. 2022**, and **table 6** for the observational studies by **Li et al 2021** and **Van Wessel et al 2020.**
- We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.
- While we observed some risk of bias in the included study by **Li et al 2021**, we chose not to downgrade due to the small number of participants provided in comparison to the other studies.
- No downgrades were performed due to inconsistency, imprecision or other considerations.
- The authors of the systematic review did not perform an analysis for publication bias, nonetheless we decided not to downgrade for publication bias.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence (systematic review + single studies) for the for the endpoint "Survival with native liver" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 5: Summary of Findings Table PICO 8 Surgical biliary diversion vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Native liver survival rate

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Need for liver transplantation												
24 (n = 411)	Observational	Not serious	Not serious	Serious[1]	Not serious	None	n.s.	n.s.	Overall 27%, 111/411		VERY LOW * ⨁⊖⊖⊖	CRITICAL
n.s (n = 288)	Observational	Not serious	Not serious	Serious[1]	Not serious	None	n.s.	n.s.	PEBD 32.2% (93/288)		VERY LOW * ⨁⊖⊖⊖	CRITICAL
n.s (n = 93)	Observational	Not serious	Not serious	Serious[1]	Not serious	None	n.s.	n.s.	PIBD 10.7% (10/93)		VERY LOW * ⨁⊖⊖⊖	CRITICAL
n.s (n = 30)	Observational	Not serious	Not serious	Serious[1]	Not serious	None	n.s.	n.s.	IE 26.6% (8/30)		VERY LOW * ⨁⊖⊖⊖	CRITICAL

Reference:

Meta-analysis:

- Bolia R, et al. Biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2022 Feb;16(2):163-172.

Included primary studies:

- Arnell H, et al. Follow-up in children with progressive familial intrahepatic cholestasis after partial external biliary diversion. J Pediatr Gastroenterol Nutr . 2010 Oct;51(4):494-9.
- Arnell H, et al. Preoperative observations and short-term outcome after partial external biliary diversion in 13 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2008 Jul;43(7):1312-20.
- Bjørnland K, et al. Partial Biliary Diversion May Promote Long-Term Relief of Pruritus and Native Liver Survival in Children with Cholestatic Liver Diseases. Eur J Pediatr Surg 2021 Aug;31(4):341-346.

- Bull LN, et al. Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies. Hepatol Commun 2018 Mar 30;2(5):515-528.
- Erginel B, et al. Long-term outcomes of six patients after partial internal biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2018 Mar;53(3):468-471.
- Foroutan HR, et al. Effects of partial internal biliary diversion on long-term outcomes in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: experience in 44 patients. Pediatr Surg Int . 2020 May;36(5):603-610.
- Halaweish I, et al. Long-term outcome after partial external biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2010 May;45(5):934-7.
- Ismail H, et al. Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: liver transplantation or partial external biliary diversion. Pediatr Transplant 1999 Aug;3(3):219-24.
- Kaliciński, PJ et al. Surgical treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: comparison of partial external biliary diversion and ileal bypass. Eur J Pediatr Surg . 2003 Oct;13(5):307-11.
- Lemoine C, et al. Outcomes following partial external biliary diversion in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2017 Feb;52(2):268-272.
- Melter M, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients. Am J Gastroenterol 2000 Dec;95(12):3522-8.
- Ramachandran P, et al. Outcome of partial internal biliary diversion for intractable pruritus in children with cholestatic liver disease. Pediatr Surg Int 2014 Oct;30(10):1045-9.
- Schukfeh N, et al. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg . 2012 Mar;47(3):501-5.
- Yang H, et al. Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009 Aug;49(2):216-21.

Footnotes:
***** Because all of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default.
[1] We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.

Table 6: Narrative Summary of Findings PICO 8: Surgical biliary diversion vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Native liver survival

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Li et al 2021	Serious [1]	41 PFIC children	Cholecystocolostomy	Pre-post comparison	Native liver survival rate	Serious[2]	Not serious	76.5% in PFIC1 (13/17) 69.2% in PFIC2 (9/13) 25% in PFIC3 (1/4)
Li et al 2021	Serious [1]	41 PFIC children	Cholecystocolostomy	Pre-post comparison	Native liver survival (Excluding pre-op cirrhosis)	Serious[2]	Not serious	81.3% in PFIC1 (13/16) 75% in PFIC2 (9/12) 50% in PFIC3 (1/2)
Li et al 2021	Serious [1]	41 PFIC children	Cholecystocolostomy	Pre-post comparison	Overall non-transplant survival	Serious[2]	Not serious	73.2% (30/41)
Van Wessel et al 2020	Not serious	29 PFIC children	Surgical biliary diversion	Pre-post comparison	Time dependent Cox regression (adj. for genotype severity, sex and birth year)	Serious[2]	Not serious	**Overall** HR 0.50; 95% CI 0.27–0.94; p = 0.03). **Subgroup:** BSEP1 HR 0.42 (95% CI 0.16–1.07) BSEP2 0.64 (95% CI 0.22–1.82),
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Native liver survival	Not serious	Not serious				Serious [2]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Li, Q, et al. Long-term outcome following cholecystocolostomy in 41 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. Pediatr Surg Int . 2021 Jun;37(6):723-730.**
- **Van Wessel, DBE, et al. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. J Hepatol 2020 Jul;73(1):84-93.**

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] We downgraded once due high risk of bias identified using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies, due to 0 stars in comparability domain.

[2] We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in the included study, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.

Endpoint: Adverse events

- **Bolia et al. 2022** analyzed the effect of biliary diversion using different methods (PEBD, IE or PIBD) in PFIC patients regarding the endpoint of complications and included 15 studies with 250 children in the meta-analysis. Overall complications were observed in 31.6% of the children, 38% (57/150) of PEBD cases, 21.8% (19/87) PIBD cases and 23% (3/13) IE cases.
  Complications were significantly more frequent with PEBD than PIBD (38% vs 21.8%, p = 0.02).
  The complications included high stoma output (n = 21), stoma prolapse/ leakage (n = 9), intermittent blood discharge (n = 7), infection around stoma site (n = 6), need for stoma dilatation (n = 3), cholangitis (n = 3), adhesive intestinal obstruction (n = 3), inefficient drainage requiring revision surgery (n = 2), biliary stricture (n = 1), hemoperitoneum (n = 1), and persistent efferent loop stomal reflux (n = 1).
- **Li et al 2021** investigated the effect of cholecystocolostomy and reported adverse events regarding medium-term complications including diarrhea in five patients, constipation in five, cholangitis in six, intrahepatic reflux from Y-loop in three and cystic duct stenosis in one.
  Roughly half of the patients (20/41) had complete resolution of symptoms whilst 17% responded initially with recurrence of pruritus and abnormality of TBA levels and 14% had poor resolution of symptoms.
- Because all of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default
- See **table 7** for the systematic review and meta-analysis of **Bolia et al. 2022**, and **table 8** for the observational study by **Li et al 2021.**
- We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.
  In addition, the meta-analysis by **Bolia et al. 2022** did not directly report adverse events but rather complications, but we refrained from downgrading any further.
- While we observed some risk of bias in the included study by **Li et al 2021**, we chose not to downgrade due to the small number of participants provided in comparison to the other studies.
- No downgrades were performed due to inconsistency, imprecision or other considerations.
- The authors of the systematic review did not perform an analysis for publication bias, nonetheless we decided not to downgrade for publication bias.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence (systematic review + single studies) for the for the endpoint "Adverse events" was rated as VERY LOW (⨁⊖⊖⊖).

Table 7: Summary of Findings Table PICO 8 Surgical biliary diversion vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Adverse events

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervention**	**Control**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Complications												
15 (n = 250)	Observational	Not serious	Not serious	Serious[1]	Not serious	None	n.s.	n.s.	**Overall** 31.6% (79/250) **PEBD** 38% (57/150) **PIBD** 21.8% (19/87) **IE** 23% (3/13) **PEBD** vs. **PIBD** (38% vs 21.8%, p = 0.02).		VERY LOW * ⊕⊖⊖⊖	CRITICAL

Reference:

Meta-analysis:

- Bolia R, et al. Biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2022 Feb;16(2):163-172.

Included primary studies:

- Arnell H, et al. Follow-up in children with progressive familial intrahepatic cholestasis after partial external biliary diversion. J Pediatr Gastroenterol Nutr . 2010 Oct;51(4):494-9.
- Arnell H, et al. Preoperative observations and short-term outcome after partial external biliary diversion in 13 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2008 Jul;43(7):1312-20.
- Bjørnland K, et al. Partial Biliary Diversion May Promote Long-Term Relief of Pruritus and Native Liver Survival in Children with Cholestatic Liver Diseases. Eur J Pediatr Surg 2021 Aug;31(4):341-346.
- Bull LN, et al. Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies. Hepatol Commun 2018 Mar 30;2(5):515-528.
- Erginel B, et al. Long-term outcomes of six patients after partial internal biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2018 Mar;53(3):468-471.

- Foroutan HR, et al. Effects of partial internal biliary diversion on long-term outcomes in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: experience in 44 patients. Pediatr Surg Int . 2020 May;36(5):603-610.
- Halaweish I, et al. Long-term outcome after partial external biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2010 May;45(5):934-7.
- Ismail H, et al. Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: liver transplantation or partial external biliary diversion. Pediatr Transplant 1999 Aug;3(3):219-24.
- Kaliciński, PJ et al. Surgical treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: comparison of partial external biliary diversion and ileal bypass. Eur J Pediatr Surg . 2003 Oct;13(5):307-11.
- Lemoine C, et al. Outcomes following partial external biliary diversion in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2017 Feb;52(2):268-272.
- Melter M, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients. Am J Gastroenterol 2000 Dec;95(12):3522-8.
- Ramachandran P, et al. Outcome of partial internal biliary diversion for intractable pruritus in children with cholestatic liver disease. Pediatr Surg Int 2014 Oct;30(10):1045-9.
- Schukfeh N, et al. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg . 2012 Mar;47(3):501-5.
- Yang H, et al. Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009 Aug;49(2):216-21.

Footnotes:

* Because all of the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default.

[1] We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in all included studies, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.

Table 8: Narrative Summary of Findings PICO 8: Surgical biliary diversion vs Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine – Adverse events

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Li et al 2021	Serious [1]	41 PFIC children	Cholecystocolostomy	Pre-post comparison	Adverse events	Serious[2]	Not serious	Medium-term complications identified include diarrhea in five patients, constipation in five, cholangitis in six, intrahepatic reflux from Y-loop in three and cystic duct stenosis in one. No dehydration, electrolyte derangements or fat-soluble vitamins deficiency was noted.
Li et al 2021	Serious [1]	41 PFIC children	Cholecystocolostomy	Pre-post comparison	Resolution of symptoms	Serious[2]	Not serious	Half of the patients (20/41) had complete resolution of symptoms and remained symptoms free on long-term follow-up, whilst 7 (17%) responded initially with recurrence of pruritus and abnormality of TBA level beyond 12 months and 14 (34%) had poor resolution of symptoms from cholecystocolostomy.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Serious[1]	Not serious				Serious [2]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Li, Q, et al. Long-term outcome following cholecystocolostomy in 41 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. Pediatr Surg Int . 2021 Jun;37(6):723-730.**

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

[1] We downgraded once due high risk of bias identified using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies, due to 0 stars in comparability domain.
2 We downgraded the level of evidence once due to serious indirectness in the included study, since the comparison of interest (Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine) are not investigated. All of the evidence uses pre-post biliary diversion comparisons.

PICO 9: AG 5.6c

Population: BSEP deficiency / PFIC type 2s
Intervention: IBAT inhibitor (incl. Comparison of Different dosing strategies) #IBAT, maralixibat, odevixibat
Comparison: Surgical biliary diversion
Outcome: Itch, Serum bile acids, survival with native liver

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed 5 studies for this PICO question, one randomized controlled trial by **Thompson et al 2022**, as well as two phase two non-randomized open-label studies by **Baumann et al 2021** and **Loomes et al 2022**, as well as two case reports by **Malatack et al 2018** and **Slavetinksy et al 2020**.
Thompson et al 2022 compares IBAT with placebo, while **Baumann et al 2021** and **Loomes et al 2022** compare IBAT in a pre-post comparison, both represent indirect evidence for the PICO question, as the comparison of surgical biliary diversion is not available.
Malatack et al 2018 reports two cases being treated with multidrug regimen including IBAT, but the observations also represent indirect evidence for the PICO question, as the comparison of surgical biliary diversion is not available.
Slavetinksy et al 2020 reports a single PFIC 2 case which was subsequently treated with IBAT and biliary diversion, which is the only available direct evidence for this PICO:

Due to availability of superior evidence in the form of randomized controlled trials (indirect) we chose to omit the case report by **Malatack et al 2021** in the narrative GRADE assessment, but include the case report by **Slavetinksy et al 2020** due to its direct comparison.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Itch / Pruritus

- **Baumann et al 2021** analyzed the effect of **Odevixibat** in pediatric patients with chronic cholestatic disease (including PFIC 2 and BSEP) regarding the endpoint of Pruritus using the VAS-itch, PO-SCORAD itch and the Whitington itch score instrument.
- **Loomes et al 2022** analyzed the effect of **Maralixibat** in pediatric patients with confirmed PFIC1, PFIC2 BSEP diagnosis regarding the endpoint of Pruritus using the ItchRo(Obs) score instrument.
- **Thompson et al 2022** analyzed the effect of **Odevixibat** versus **placebo** in pediatric patients with confirmed PFIC1 or PFIC2 diagnosis regarding the endpoint of Pruritus using the ObsRO instrument. In a subgroup analysis for PFIC 1 and PFIC 2 the effect vs placebo was not significant.
- **Slavetinksy et al 2020** compared the effect of **Odevixibat** versus **partial external biliary diversion** in a single case of PFIC2 regarding pruritus with the VAS-Itch scale (0-10 itch).
- Because the majority of the included studies are (randomized) controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 1**).
- As specified in the SoF **table 1**, the randomized trial by **Thompson et al 2022** reported improvements in pruritus over 24 weeks in the intervention group compared to the placebo group.
- The non-randomized trial by **Baumann et al 2021** also reported a reduction of pruritus by week 4 after intervention compared to the baseline in a PFIC subgroup analysis for the VAS-Itch, the PO-SCORAD but not the Whitington itch score.
- The non-randomized trial by **Loomes et al 2022** also reported a reduction of pruritus by week 13 ,72, and 240 after intervention compared to the baseline in the overall population and in the BSEP population and subpopulation as well.
- **Slavetinksy et al 2020** observed similar itch reductions for odevixibat (-5 points from 8 to 3) and partial external biliary diversion (PEBD) (-6 points, from 8 to 2) on the VAS-Itch scale.
- In conclusion, all of the included studies report favorable effects of IBAT inhibitors in PFIC2/BSEP patients regarding pruritus, but only limited evidence is available for the comparison with biliary diversion.
- We downgraded due to serious indirectness, because **Baumann et al 2021, Loomes et al 2022** and **Thompson et al 2022 did** not present direct comparison between IBAT inhibitor and surgical biliary diversion.
- We downgraded once due to high risk of bias in two of the four included studies.
- No downgrades were performed due to inconsistency or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Itch / Pruritus" was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 9: IBAT inhibitor vs. Surgical biliary diversion: Itch / Pruritus

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Baumann et al 2021	Serious [1]	13 PFIC patients	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Itch VAS-itch	Serious[2]	Not serious	mean change - 2.7 (range, -5.9 to 0.4);
Baumann et al 2021	Serious [1]	13 PFIC patients	**Odevixibat**	Pre-post comparison	PO-SCORAD itch score	Serious[2]	Not serious	mean change - 2.5 (range, -6 to 0.3)
Baumann et al 2021	Serious [1]	13 PFIC patients	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Whitington Itch score	Serious[2]	Not serious	mean change - 1.1 (range, -3 to 0.1)
Loomes et al 2022	Serious [1]	33 (PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Itch ItchRo(Obs) week 13	Serious[2]	Not serious	mean change −0.8 (95% CI −1.04, −0.53; p < 0.001.
Loomes et al 2022	Serious [1]	4 t-BSEP patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Itch ItchRo(Obs) week 72	Serious[2]	Not serious	Mean change t-BSEP deficiency: −1.4 (−2.68, −0.17), p = 0.037
Loomes et al 2022	Serious [1]	18 nt-BSEP patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Itch ItchRo(Obs) week 72	Serious[2]	Not serious	Mean change nt-BSEP deficiency: −1.0 (−1.42, −0.54), p<0.001
Loomes et al 2022	Serious [1]	22 all BSEP patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Itch ItchRo(Obs) week 72	Serious[2]	Not serious	Mean change All BSEP deficiency: −1.1 (−1.44, −0.67), p <0.001
Loomes et al 2022	Serious [1]	10 (PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Itch ItchRo(Obs) week 240	Serious[2]	Not serious	Mean change −1.6 (−2.27, −0.87), p <0.007
Loomes et al 2022	Serious [1]	8 nt-BSEP patiens	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Itch ItchRo(Obs) week 240	Serious[2]	Not serious	Mean change nt-BSEP deficiency: −1.7 (−2.60, −0.86), n = 8, p = 0.002
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Itch ObsRO Model-adjusted (least squares) mean	Serious[2]	Not serious	**Odevixibat** combined 55% p = 0·0038 vs. 40 µg/kg per day 58%, p = 0·0032 120 µg/kg per day 52%, p = 0·033 **Placebo group** 30%

								model-adjusted mean diff 25.0% [95% CI 8·5−41·5]; p=0·0038).
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	mean change from baseline to weeks 21 to 24 in ObsRO pruritus score	Serious[2]	Not serious	**Odevixibat**: −1·11 (SD 1·20) **Placebo:** −0·25 (0·78)
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Proportion of positive pruritus over 24 weeks subgroup analysis mean, (95% CI) estimated	Serious[2]	Not serious	**PFIC 1:** Odevixibat 62 (37 to 84) Placebo 22 (2 to 42) **PFIC 2** Odevixibat 51 (38 to 62) Placebo 32 (17 to 44)
Slavetinsky et al 2020	Serious[1]	1 PFIC patient	**Odevixibat**	Partial external biliary diversion	Itch VAS-itch	Not serious	Not serious	**Odevixibat:** - 5 points (from 8 to 3) **PEBD** -6 points (from 8 to 2)
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Itch Pruritus	Serious[3]	Not serious				Serious[4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊖⊖	LOW*						

References:

- **Baumann, U, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021 Sep;45(5):101751.**
- **Loomes KM, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. Hepatol Commun 2022 Sep;6(9):2379-2390.**
- **Thompson RJ, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022 Sep;7(9):830-842.**
- **Slavetinsky C, et al. Odevixibat and partial external biliary diversion showed equal improvement of cholestasis in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis. BMJ Case Rep 2020 Jun 29;13(6):e234185.**

Footnotes:

***Since the majority of included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as HIGH for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 Four domains in the Cochrane risk of bias tool 1 were considered to be of high risk of bias (**Baumann et al 2021, Loomes et al 2022)** and **Slavetinsky et al 2020** was considered to be at high risk of bias as a case report in comparison to the (randomized) controlled trials.

2 We downgraded due to serious indirectness, because **Baumann et al 2021, Loomes et al 2022** and **Thompson et al 2022 did** not present direct comparison between IBAT inhibitor and surgical biliary diversion.
3 We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in two of the four included studies.
4 We downgraded once due to serious indirectness because all included trials are indirect, with the exception of the case report by **Slavetinsky et al 2020.**

Endpoint: Serum bile acids

- **Baumann et al 2021** analyzed the effect of **Odevixibat** in pediatric patients with chronic cholestatic disease (including PFIC 2 and BSEP) regarding the endpoint of serum bile acid change.
- **Loomes et al 2022** analyzed the effect of **Maralixibat** in pediatric patients with confirmed PFIC1, PFIC2/BSEP diagnosis regarding the endpoint of serum bile acid change.
- **Thompson et al 2022** analyzed the effect of **Odevixibat** versus **placebo** in pediatric patients with confirmed PFIC1 or PFIC2 diagnosis regarding the endpoint of serum bile acid change.
- **Slavetinksy et al 2020** compared the effect of **Odevixibat** versus **partial external biliary diversion** in a single case of PFIC2 regarding serum bile levels and reported measurements before and after each of the treatments.
- Because the included studies are (randomized) controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 2**).
- As specified in the SoF **table 2**, the randomized trial by **Thompson et al 2022 r**eported a higher percentage in serum bile response in the intervention group compared to the placebo group. In a subgroup analysis for PFIC 1 and PFIC 2 the effect vs placebo was not significant.
- The non-randomized trial by **Baumann et al 2021** also reported a reduction of serum bile acids by week 4 after intervention compared to the baseline in a PFIC subgroup analysis.
- The non-randomized trial by **Loomes et al 2022** did not observe a significant decrease in serum bile acids at any timepoint after intervention compared to the baseline for the overall analysis set, only for the nt-BSEP subgroup at week 240.
- The case report by **Slavetinksy et al 2020** reported reductions in serum bile acids for both treatments: Odevixibat (124.3 µmol/mL to 6.5 µmol/mL) vs partial external biliary diversion (PEBD) (276 µmol/mL to <1 µmol/).
- In conclusion, all of the included studies report favorable effects of IBAT inhibtors in PFIC patients regarding serum bile acid response / reduction, although this effect was only observed in the third study at a later timepoint.
  Only limited evidence is available for the comparison with biliary diversion.
- We downgraded due to serious indirectness, because **Baumann et al 2021, Loomes et al 2022** and **Thompson et al 2022 did** not present direct comparison between IBAT inhibitor and surgical biliary diversion.
- We downgraded once due to high risk of bias in two of the four included studies.
- We did not downgrade for imprecision, although the positive effect of IBAT inhibitor administration on serum bile acids in the studies by **Baumann et al 2021, Thompson et al 2022** and **Slavetinksy et al 2020** was not observed in the study by **Loomes et al 2022**. We consider the study by **Thompson et al 2022** to provide the most reliable evidence, which is confirmed by the findings of **Baumann et al 2021.** While the reports by **Loomes et al 2022** do no directly confirm these other findings, no opposite effect was effect was observed by the intervention.
  The difference in the observation is also likely related to difference in treatment drug being Odevixibat in the trials by **Baumann et al 2021** and **Thompson et al 2022** and Maralixibat in the trials by **Loomes et al 2022.**
- No downgrades were performed due to imprecision or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the quality of evidence for the endpoint "Serum bile acids" was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 9 IBAT inhibitor vs. Surgical biliary diversion: Serum bile acids.

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Baumann et al 2021	Serious [1]	Overall population (PFIC; BSEP, MD3)	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acids after 4 weeks	Serious[2]	Not serious	mean change - 123.1 mmol/L (range, -394 to 14.5
Baumann et al 2021	Serious [1]	13 PFIC patients	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acids after 4 weeks	Serious[2]	Not serious	mean change -165.1 mmol/L (range, -394 to -1.2)
Baumann et al 2021	Serious [1]	Overall population	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acids after 4 weeks	Serious[2]	Not serious	Mean (SEM) % per dose: 10 mmg/kg (n = 4): -31 30 mmg/kg (n = 6): -56 60 mmg/kg (n = 4): -63 100 mmg/kg (n = 6): -48 200 mmg/kg: (n = 4): -51
Loomes et al 2022	Serious [1]	33 (PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 13	Serious[2]	Not serious	mean change −16.9µmol/L [95% CI -74.830, 41.070; p = 0.884]
Loomes et al 2022	Serious [1]	4 t-BSEP patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 72	Serious[2]	Not serious	Mean change: t-BSEP deficiency: −3.3 (−135.55, 128.88), p = 0.941
Loomes et al 2022	Serious [1]	14 nt-BSEP patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 72	Serious[2]	Not serious	Mean change nt-BSEP deficiency −38.1 (−151.49, 75.23), p = 0.480
Loomes et al 2022	Serious [1]	18 all BSEP patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 72	Serious[2]	Not serious	Mean change All BSEP deficiency: −30.4 (−117.84, 57.04) p = 0.473
Loomes et al 2022	Serious [1]	12 (PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 240	Serious[2]	Not serious	Mean change Overall: −152.7 (−264.35, −41.08) p =0.012
Loomes et al 2022	Serious [1]	8 nt-BSEP patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 240	Serious[2]	Not serious	Mean change nt-BSEP deficiency: −220.3 (−368.74, −71.84), p = 0.010

Loomes et al 2022	Serious [1]	4 PFIC1 patients	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 240	Serious[2]	Not serious	Mean change: - 17.6 (−106.10, 70.97), p = 0.573
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Serum bile acid response	Serious[2]	Not serious	**Odevixibat** combined 14/42 [33%], p = 0·0030 40 µg/kg/day: 10/23 [43%], p = 0·0006 120 µg/kg/day: 4/19 [21%], p= 0·035 **Placebo group** 0/20 [SE 9] model-adjusted mean difference 30.7% [95% CI 12.6 to 48·8; p=0·0030).
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Serum bile acid response over 24 weeks subgroup	Serious[2]	Not serious	**PFIC 1:** Odevixibat 17 (3 to 48) Placebo 0 (0 to 53) **PFIC 2** Odevixibat 40 (22 to 60) Placebo 0 (0 to 22)
Slavetinsky et al 2020	Serious[1]	1 PFIC patient	**Odevixibat**	Partial external biliary diversion	Serum bile acids (µmol/mL)	Serious[2]	Not serious	**Odevixibat:** (124.3 µmol/mL to 6.5 µmol/mL) **PEBD** (276 µmol/mL to <1 µmol/)
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Serum bile acids	Serious[3]	Not serious				Serious[4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊖⊖	LOW*						

References:

- **Baumann, U, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021 Sep;45(5):101751.**
- **Loomes KM, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. Hepatol Commun 2022 Sep;6(9):2379-2390.**
- **Thompson RJ, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022 Sep;7(9):830-842.**

- **Slavetinsky C, et al. Odevixibat and partial external biliary diversion showed equal improvement of cholestasis in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis. BMJ Case Rep 2020 Jun 29;13(6):e234185.**

Footnotes:
***Since the majority of included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as HIGH for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
1 Four domains in the Cochrane risk of bias tool 1 were considered to be of high risk of bias (**Baumann et al 2021, Loomes et al 2022)** and **Slavetinsky et al 2020** was considered to be at high risk of bias as a case report in comparison to the (randomized) controlled trials.
2 We downgraded due to serious indirectness, because **Baumann et al 2021, Loomes et al 2022** and **Thompson et al 2022 did** not present direct comparison between IBAT inhibitor and surgical biliary diversion.
3 We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in two of the three included studies.
4 We downgraded once due to serious indirectness because all included trials are indirect, with the exception of the case report by **Slavetinsky et al 2020.**

Endpoint: Adverse events

- **Baumann et al 2021** analyzed the effect of **Odevixibat** in pediatric patients with chronic cholestatic disease (including PFIC 2 and BSEP) regarding the endpoint of adverse events and serious adverse events.
- **Loomes et al 2022** analyzed the effect of **Maralixibat** in pediatric patients with confirmed PFIC1, PFIC2/BSEP diagnosis regarding the endpoint of adverse events, serious adverse events and TEAEs, as well as serious TEAEs.
- **Thompson et al 2022** analyzed the effect of **Odevixibat** versus **placebo** in pediatric patients with confirmed PFIC1 or PFIC2 diagnosis regarding the endpoint of treatment emergent adverse events (TAEA) and serious adverse events (TAEA).
- **Slavetinksy et al 2020** compared the effect of **odevixibat** versus **partial external biliary diversion** in a single case of PFIC2 regarding adverse events for both the treatment and the comparison.
- Because the included studies are (randomized) controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 3**).
- As specified in the SoF **table 3** in a narrative manner, the randomized trial by **Thompson et al 2022 r**eported a similar rate of treatment emergent adverse events (TAEAs) between treatment groups regardless of dose and placebo group. Serious TEAEs occurred infrequently and more often in the placebo group.
- The non-randomized trial by **Baumann et al 2021** rate of AEs that is comparable to that by the study authors of **Thompson et al 2022** and the author's claim that AEs were considered to be mild, transient and unrelated to treatment. Serious adverse events were rare and occurred in the 100mg/kg cohort but were considered unrelated to the treatment.
- The non-randomized trial by **Loomes et al 2022** reports 8 patients discontinuing Maralixibat treatment due to adverse events resulting in non-serious increases in bilirubin, pancreatitis, pruritus, hepatic mass, and decreased vitamin E.
  15 patients had serious TEAEs reported during the study, of which abdominal pain, diarrhea, and gastroenteritis were the only SAEs reported in at least 1 patient.
- The case report by **Slavetinksy et al 2020** reported two adverse events in the patient (naso-pharyngitis and vomiting) neither was considered to be related to odevixibat.
- In conclusion the included studies report comparable effects of IBAT inhibitors in PFIC patients regarding adverse events.
- We downgraded due to serious indirectness, because **Baumann et al 2021, Loomes et al 2022** and **Thompson et al 2022 did** not present direct comparison between IBAT inhibitor and surgical biliary diversion.
- We downgraded once due to high risk of bias in two of the four included studies.
- We did not downgrade for imprecision, although the effect of IBAT inhibitor administration was not observed in the study by **Loomes et al 2022**. We consider the study by **Thompson et al 2022** to provide the most reliable evidence, which is confirmed by the findings of **Baumann et al 2021.** While the reports by **Loomes et al 2022** do no directly confirm these other findings, no opposite effect was effect was observed by the intervention.
  The difference in the observation is also likely related to difference in treatment drug being Odevixibat in the trials by **Baumann et al 2021** and **Thompson et al 2022** and Maralixibat in the trials by **Loomes et al 2022.**
- No downgrades were performed due to imprecision or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the quality of evidence for the endpoint "Adverse events" was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 3: Narrative Summary of Findings PICO 9: IBAT inhibitor vs. Surgical biliary diversion: Adverse events

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Baumann et al 2021	Serious [1]	Overall population (PFIC; BSEP, MD3)	**Odevixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acids after 4 weeks	Serious[2]	Not serious	Odevixibat was well tolerated, and all patients completed treatment. Most AEs were mild, transient, and considered unrelated to treatment. Of the 24 patient enrollments, 18 (75%) experienced an AE during the study. AEs reported in >10% of patients were ear infection and pyrexia (n = 3 [12.5%], each), which were considered mild, non-serious, and unrelated to treatment. There were no SAEs considered related to treatment, and 2 SAEs unrelated to odevixibat occurred in the 100 mg/kg cohort (gastroenteritis and influenza).
Loomes et al 2022	Serious [1]	33 (PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 13	Serious[2]	Not serious	Throughout the study, maralixibat was generally safe and well tolerated. All patients experienced ≥ 1 TEAE, with most being mild or moderate in severity (58%) and transient in nature. The most common TEAEs were pyrexia (20 [61%] patients), diarrhea (19 [58%] patients), and cough (18 [55%] patients). Eight patients (1 with FIC1 deficiency, 7 with BSEP deficiency) discontinued maralixibat due to an adverse event during the study (4 due to nonserious events of increases in serum bilirubin; 1 due to a nonserious event of pancreatitis; 1 due to a nonserious event of decreased vitamin E; 1 due to a nonserious event of pruritus; and 1 due to a nonserious event of hepatic mass [reported as a Grade 1 event of liver nodules, resulting in the patient subsequently undergoing liver transplantation]). A total of 15 patients had serious TEAEs reported during the study, of which abdominal pain, diarrhea, and gastroenteritis were the only SAEs reported in

								at least 1 patient (2 patients each). No deaths were reported during the study.
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Serum bile acid response	Serious[2]	Not serious	Overall, 35 (83%) of the 42 patients receiving odevixibat experienced any TEAE; a similar rate was observed in patients receiving placebo (17 [85%] of 20; table 2). The overall rate of TEAEs was similar between odevixibat dose groups. Most TEAEs were mild or moderate in severity. The most common treatment-emergent adverse events (TEAEs) were diarrhoea or frequent bowel movements (13 [31%] of 42 for odevixibat vs two [10%] of 20 for placebo) and fever (12 [29%] of 42 vs five [25%] of 20); serious TEAEs occurred in three (7%) of 42 odevixibat-treated patients and in five (25%) of 20 placebo-treated patients.
Slavetinsky et al 2020	Serious	1 PFIC patient	**Odevixibat**	Partial external biliary diversion	Adverse events	Not serious	Not serious	Throughout the odevixibat clinical study, the patient demonstrated elevations in eosinophils and neutrophils; however, only the values at screening (8.9% and 12.1%, respectively) were considered clinically significant by study investigators. The patient experienced two adverse events of mild intensity (nasopharyngitis and vomiting); neither was considered related to odevixibat or to laboratory abnormalities. Stool consistency and frequency did not change from baseline during treatment with odevixibat or following PEBD. Liver function tests other than serum bile acids were normal before and after both odevixibat treatment and PEBD except for mild and transient elevations during the post-operative phase and during viral upper airway infections.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Serious[3]	Not serious				Serious[4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊖⊖	LOW*						

References:

- **Baumann, U, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021 Sep;45(5):101751.**
- **Loomes KM, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. Hepatol Commun 2022 Sep;6(9):2379-2390.**
- **Thompson RJ, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022 Sep;7(9):830-842.**
- **Slavetinsky C, et al. Odevixibat and partial external biliary diversion showed equal improvement of cholestasis in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis. BMJ Case Rep 2020 Jun 29;13(6):e234185.**

Footnotes:

***Since the majority of included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as HIGH for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 Four domains in the Cochrane risk of bias tool 1 were considered to be of high risk of bias (**Baumann et al 2021, Loomes et al 2022)** and **Slavetinsky et al 2020** was considered to be at high risk of bias as a case report in comparison to the (randomized) controlled trials.

2 We downgraded due to serious indirectness, because **Baumann et al 2021 Loomes et al 2022** and **Thompson et al 2022 did** not present direct comparison between IBAT inhibitor and surgical biliary diversion.

3 We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in two of the three included studies.

4 We downgraded once due to serious indirectness because all included trials are indirect, with the exception of the case report by **Slavetinsky et al 2020.**

Endpoint: Survival with native liver

- **Loomes et al 2022** analyzed the effect of **Maralixibat** in pediatric patients with confirmed PFIC1, PFIC2 or PSEP diagnosis regarding the endpoint of transplant-free survival.
- **Thompson et al 2022** analyzed the effect of **Odevixibat** versus **placebo** in pediatric patients with confirmed PFIC1 or PFIC2 diagnosis regarding the endpoint of need for liver transplant
- Because the included studies are (randomized) controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default (see **table 4**).
- As specified in the SoF **table 4** in a narrative manner, the randomized trial by **Thompson et al 2022 r**eported that none of the 62 patients (which amounts to all groups) underwent “surgical interruption of the enterohepatic circulation or liver transplantation during the study”.
- The non-randomized trial by **Loomes et al 2022** reports that all serum bile acid (sBA) responders demonstrated transplant-free survival 5 weeks after intervention compared to non-responders. Two responders, who were listed for transplantation at the beginning of the study improved sufficiently to be removed from the transplant list.
- In conclusion the included studies report no need for transplantation in the randomized controlled study by **Thompson et al 2022** while the non-randomized trial by **Loomes et al 2022** reports that sBA responders in the study were not in need of transplantation, opposed to the nonresponders
  These results are not directly comparable and consequently, it is difficult to draw conclusions, however there is indication that the treatment with Odevixibat has positive impact on the survival with native liver, but no direct comparison to surgical biliary diversion is available.
- We downgraded due to serious indirectness, because **Loomes et al 2022** and **Thompson et al 2022 did** not present direct comparison between IBAT inhibitor and surgical biliary diversion.
- We downgraded once due to high risk of bias in one of the included studies.
- No downgrades were performed due to imprecision or imprecision.
- **Following the approach of the GRADE Working Group, the quality of evidence for the endpoint “Survival with native liver” was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).**

Table 4: Narrative Summary of Findings PICO 9: IBAT inhibitor vs. Surgical biliary diversion: Survival with native liver

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Loomes et al 2022	Serious [1]	33 (PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Maralixibat**	Pre-post comparison	Serum bile acid week 13	Serious[2]	Not serious	"All sBA responders demonstrated transplant-free survival after > 5 years of receiving maralixibat compared with none of the sBA nonresponders ($p < 0.001$). Two sBA responders, who were listed for liver transplantation (for the indication of refractory pruritus) at the beginning of the study, improved sufficiently to be removed from the transplant wait list."
Thompson et al 2022	Not serious	62 PFIC1 and PFIC 2 combined)	**Odevixibat**	Placebo	Serum bile acid response	Serious[2]	Not serious	"None of the 62 patients underwent surgical interruption of the enterohepatic circulation or liver transplantation during the study."
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Survival with native liver	Serious[3]	Not serious				Serious[4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊖⊖	LOW*						

References:

- **Loomes KM, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. Hepatol Commun 2022 Sep;6(9):2379-2390.**
- **Thompson RJ, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022 Sep;7(9):830-842.**

Footnotes:

***Since the majority of included studies were randomized controlled trials, the certainty of the evidence was graded as HIGH for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 Four domains in the Cochrane risk of bias tool 1 were considered to be of high risk of bias (**Loomes et al 2022).**

2 We downgraded due to serious indirectness, because **Loomes et al 2022** and **Thompson et al 2022 did** not present direct comparison between IBAT inhibitor and surgical biliary diversion.

3 We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in one of the two included studies.
4 We downgrade once due to serious indirectness because all included studies were indirect.

PICO 10: AG 5.7

Population: MD3 deficiency /PFIC type 3
Intervention: Therapy with ursodeoxycholic acid (UDCA)
Comparison: no therapy
Outcome: Development of liver cirrhosis, biliary tract carcinoma, survival with native liver

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed 10 studies for this PICO question, five cohort studies by **Al Hussaini et al 2018, Chen et al 2022**, **de Vries et al 2020, Jacquemin et al 1997** and **Minguez-Rodriguez et al 2022**, one case-control study by **Colombo et al 2011,** as well as two case-series by **Gordo-Gillart et al 2015** and **Khabou et al 2018,** and a case report by **De Masi et al 2019**.
Due to availability of superior evidence in the form of cohort studies we chose to omit the two case-series by **Gordo-Gillart et al 2015** and **Khabou et al 2018,** and the case report by **De Masi et al 2019** in the narrative GRADE assessment.
The cohort study by **Minguez-Rodriguez et al 2022** was also excluded from the narrative GRADE assessment, because no suitable outcomes could be extracted for the PICO question.

The following studies were included in narrative GRADE assessment:
Al Hussaini et al 2018 compares ursodeoxycholic acid treatment in a pre-post comparison in 65 patients with cholestasis (ATP8B1, ABCB11 and ABCB4) in a cohort study setting, which represents indirect evidence for the PICO question, as the comparison of no therapy is not available.
Chen et al 2022 compares ursodeoxycholic acid treatment in 955 PFIC3 patients in a pre-post comparison in a cohort study setting, which represents indirect evidence for the PICO question, as the comparison of no therapy is not available.
Colombo et al 2011 compares ursodeoxycholic acid treatment vs no UDCA treatment in 133 children who underwent ABCB4 screening and 112 healthy controls in a case-control study setting, which represents direct evidence for the PICO question.
De Vries et al 2020 investigates 67 adult ABCB4 patients, of which 93% were, at some point, treated with UDCA in a cohort study setting, which represents indirect evidence for the PICO question.
Jacquemin et al 1997 compares ursodeoxycholic acid treatment in children with normal gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) activity vs children with high GGT activity no UDCA treatment in 39 PFIC patients in a cohort study setting, which represents indirect evidence for the PICO question.

In summary, both direct and indirect evidence is available for the PICO question, since all of the above listed studies are cohort studies and several address different outcomes, no exclusions are made based on directness of evidence.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Liver cirrhosis

- **Colombo et al 2011** compared UDCA pre vs. post treatment in 133 children who underwent ABCB4 screening and 112 healthy controls in a case-control study setting and investigated the effect on cirrhosis.
- **de Vries et al 2020** investigated 67 adult ABCB4 patients, of which 93% were, at some point, treated with UDCA in a cohort study setting and investigated the effect on cirrhosis.
- **Jacquemin et al 1997** compared UDCA treatment in children with normal gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) activity vs children with high GGT activity in 39 PFIC patients in a cohort study setting and investigated the effect on cirrhosis.
- Because the included studies are non-randomized controlled trials and observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 1**).
- As specified in the SoF **table 1**, the case-control study by **Colombo et al 2011** reported that of 21 of the patients which are alive with native liver, 9 had cirrhosis. Four of the patients with a negative outcome were unresponsive to UDCA, two experience partial response and had progressed to liver decompensation with severe flares of liver enzymes. In the 12 patients without cirrhosis who had been treated with UDCA, there was no clinical evidence of progression of liver disease and all are asymptomatic.
- The cohort study by **de Vries et al 2020** reported that in total 93% of patients of the ABCB4 patients were, at some point, treated with UDCA. 53% of the patients had a fibrosis score of 0 and 27% had a score of 1; thus, 80% did not show advanced fibrosis.
- The cohort study by **Jacquemin et al 2020** reported that two patients had lobular cholestasis and fibrosis without cirrhosis before UDCA and no cholestasis and decreased fibrosis after UDCA. One patient (group 1, complete responder) had lobular cholestasis and fibrosis with cirrhosis before UDCA and no cholestasis and decreased fibrosis after UDCA. One patient (group 2, complete responder) had fibrosis with cirrhosis before UDCA and decreased fibrosis after UDCA.
- In conclusion the available evidence does not allow drawing meaningful conclusions regarding the effect of UDCA on cirrhosis. This is partly due to the effect, that of the three identified studies, no two compare the same intervention/comparison or investigate exactly the same outcomes.
- We downgraded due to serious indirectness, because **Colombo et al 2011, de Vries et al 2020** and **Jacquemin et al 1997** did not present a direct comparison between UDCA and no therapy, or, in the case of Jacquemin, compare UDCA use in responders vs non-responders based on GGT.
- We downgraded once due to high risk of bias in all of the included studies.
- We did not downgrade based on inconsistency, because the reported data are to heterogeneous to directly compare.
- No downgrades were performed due to inconsistency or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Liver Cirrhosis" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 10: Ursodeoxycholic acid vs no therapy: Cirrhosis

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Impre-cision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Colombo et al 2011	Serious [1]	133 children who underwent ABCB4 Screening and 113 healthy controls	UDCA	No UDCA	Cirrhosis	Not serious	Not serious	21 patients (9 with cirrhosis) are alive with native liver after a median follow-up of 72 months... Four of the patients with a negative outcome had been unresponsive to UDCA; the other 2 had experienced a partial response and had progressed to liver decompensation with severe flares of liver enzymes. In the 12 patients without cirrhosis who had been treated with UDCA, there was no clinical evidence of progression of liver disease and all are asymptomatic.
De Vries et al 2020	Serious [1]	67 adult patients with ABCB4 variant	UDCA	No comparison	Fibrosis score	Serious[2]	Not serious	53% of the patients had a fibrosis score of 0 and 27% had a score of 1; thus, 80% did not show advanced fibrosis (compatible with elastography).
Jacquemin et al 1997	Serious [1]	39 patients with PFIC	UDCA	No comparison	Fibrosis / Cirrhosis	Serious[2]	Not serious	Two patients (group 1, complete responders) had lobular cholestasis and fibrosis without cirrhosis before UDCA and no cholestasis and decreased fibrosis after UDCA. One patient (group 1, complete responder) had lobular cholestasis and fibrosis with cirrhosis before UDCA and no cholestasis and decreased fibrosis after UDCA. One patient (group 2, complete responder) had fibrosis with cirrhosis before UDCA and decreased fibrosis after UDCA.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Cirrhosis	Serious[3]	Not serious				Serious[4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Colombo C, et al. Clinical features and genotype-phenotype correlations in children with progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 related to ABCB4 mutations. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011 Jan;52(1):73-83.**
- **De Vries E, et al. Carriers of ABCB4 gene variants show a mild clinical course, but impaired quality of life and limited risk for cholangiocarcinoma. Liver Int 2020 Dec;40(12):3042-3050. doi: 10.1111/liv.14662.**

- **Jacquemin E, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. Hepatology 1997 Mar;25(3):519-23.Heubi JE, et al. Open-label Phase 3 Continuation Study of Cholic Acid in Patients With Inborn Errors of Bile Acid Synthesis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020 Apr;70(4):423-429.**

Footnotes:
***Since the majority of included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
1 Zero stars in the comparability domain of the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) was also considered to be of high risk of bias.
2 We downgraded due to serious indirectness, because not present direct comparison between ursodeoxycholic acid and no treatment.
3 We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in both of the included studies.
4 We downgraded once due to serious indirectness because the majority of included studies (and half of the patients) provide indirect evidence.

Endpoint: Biliary tract carcinoma

- **De Vries et al 2020** investigates 67 adult ABCB4 patients, of which 93% were, at some point, treated with UDCA in a cohort study setting and investigated the effect on cirrhosis.
- Because the included studies are non-randomized controlled trials and observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 2**).
- As specified in the SoF **table 2**, the cohort study by **de Vries et al 2020** reported that two patients (of 67) died of cholangiocarcinoma (CCA).
- In conclusion the available evidence does not allow drawing meaningful conclusions regarding the effect of UDCA on biliary tract carcinoma. This is due to the fact, that the study by **de Vries et al 2020** does not provide any context or comparison for the cholangiocarcinoma in UDCA treatment versus no treatment.
- We downgraded due to serious indirectness, because **de Vries et al 2020** did not present a direct comparison between UDCA and no therapy.
- We downgraded once due to high risk of bias in all of the included studies.
- No downgrades were performed due to inconsistency or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Biliary tract carcinoma" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 10: Ursodeoxycholic acid vs no therapy: Biliary tract carcinoma

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
De Vries et al 2020	Serious [1]	67 adult patients with ABCB4 variant	UDCA	No comparison	Fibrosis score	Serious[2]	Not serious	Sixty-seven patients were identified, 64 (96%) were alive at the time of anal- ysis and 62 (93%) were (at some time) treated with ursodeoxycholic acid (UDCA). Two patients died of cholangiocarcinoma (CCA)
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Biliary tract carcinoma	Serious[3]	Not serious				Serious[4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **De Vries E, et al. Carriers of ABCB4 gene variants show a mild clinical course, but impaired quality of life and limited risk for cholangiocarcinoma. Liver Int 2020 Dec;40(12):3042-3050. doi: 10.1111/liv.14662.**

Footnotes:

***Since the majority of included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 Zero stars in the comparability domain of the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) was also considered to be of high risk of bias.

2 We downgraded due to serious indirectness, because not present direct comparison between ursodeoxycholic acid and no treatment.

3 We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in the included study.

4 We downgraded once due to serious indirectness in the included study.

Endpoint: Survival with native liver

- **Al Hussaini et al 2018** investigate UDCA in 65 children with cholestasis (ATP8B1, ABCB11 and ABCB4) in a cohort study setting and investigated the effect on transplant-free survival rate.
- **Chen et al 2022** investigate UDCA in 95 children with PFIC3 in a cohort study setting and investigated the effect on liver transplantation.
- **Colombo et al 2011** compare UDCA acid pre vs. post treatment in 133 children who underwent ABCB4 screening and 112 healthy controls in a case-control study setting and investigated the effect on survival with native liver.
- **De Vries et al 2020** investigates 67 adult ABCB4 patients, of which 93% were, at some point, treated with UDCA in a cohort study setting and investigated the effect on transplant-free survival.
- **Jacquemin et al 1997** compared UDCA treatment in children with normal gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) activity vs children with high GGT activity in 39 PFIC patients in a cohort study setting and investigated the effect on liver transplantation rates.
- Because the included studies are non-randomized controlled trials and observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 3**).
- As specified in the SoF **table 3**, the cohort study by **Al Hussaini et al 2018** reported that 33 of the 65 patients had worse outcome (51%): 25 underwent liver transplantation (38.5%) and 8 died (12.5%). The overall transplant free-survival rate was 48%.
- The cohort study by **Chen et al 2022** reported positive responses at varied degrees to oral UDCA in 66.1% (39/59) of the patients. Of 37 cases (41.1%, 37/90) not having promising outlooks 7 died, 27 having under- gone while another 3 waiting for liver transplantation.
- The case-control study by **Colombo et al 2011** reported that 21 (of 133) patients (9 with cirrhosis) are alive with native liver after a median follow-up of 72 months; 4 of them have a focal nodular lesion at ultrasound. Six cirrhotic patients progressed to terminal liver failure: 1 died at age 5 years and 5 underwent successful liver transplantation at ages ranging from 6 to 17 years.
- The cohort study by **de Vries et al 2020** reported that six children (out of 26) in group 1 and three children (out of 13) were listed for a liver transplantation or had received a liver allograft.
- The cohort study by **Jacquemin et al 2020** reported Transplant-free survival of 91% with a median follow-up 14 years.
- The included studies report transplant-free survival rates of ranging from 16% (**Colombo et al 2011**) to 48% (**Al Hussaini et al 2018**) and 91% (**de Vries et al 2020**) and transplantation rates between of 23% and (**Jacquemin et al 1997**, self-calculated) and 32% (**Chen et al 2022,** self-calculated).
  In conclusion, according to the available evidence does not allow for a comparison of survival with native liver with or without UDCA.
- We downgraded due to serious indirectness, because **Al Hussaini et al 2018, Chen et al 2022** and **Colombo et al 2011** did not present a direct comparison between UDCA and no therapy.
- We downgraded once due to high risk of bias in all of the included studies.
- No downgrades were performed due to heterogeneity or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Survival with native liver" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 3: Narrative Summary of Findings PICO 10: Ursodeoxycholic acid vs no therapy: Survival with native liver

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
All Hussaini et al 2018	Serious [1]	65 children with cholestasis (ATP8B1, ABCB11 and ABCB4)	UDCA	No comparison	Transplant-free survival rate	Serious[2]	Not serious	By the end of the study period, 33 of the 65 patients had worse outcome (51%): 25 underwent liver transplantation (38.5%) and 8 died (12.5%). The overall transplant free-survival rate was 48%.
Chen et al 2022	Serious [1]	95 children with PFIC3	UDCA	No comparison	Liver transplantation	Serious[2]	Not serious	Positive responses at varied degrees to oral UDCA treatment were observed in 66.1% (39/59) of the patients, of whom 38.5% (15/39) fully recovered in terms of the laboratory changes. In clinical outcome analysis on the last follow-up, five out of all 95 patients were excluded due to loss of contact; the condition remained stable in 53 patients (58.9%, 53/90), while the clinical outcomes were not promising in the rest 37 cases (41.1%, 37/90), including 7 died, 27 having under- gone while another 3 waiting for LT.
Colombo et al 2011	Serious [1]	133 children who underwent ABCB4 Screening and 113 healthy controls	UDCA	No UDCA	Survival with native liver	Not serious	Not serious	21 patients (9 with cirrhosis) are alive with native liver after a median follow-up of 72 months... Four of the patients with a negative outcome had been unresponsive to UDCA; the other 2 had experienced a partial response and had progressed to liver decompensation with severe flares of liver enzymes. In the 12 patients without cirrhosis who had been treated with UDCA, there was no clinical evidence of progression of liver disease and all are asymptomatic.
Jacquemin et al 1997	Serious [1]	39 patients with PFIC	UDCA	No comparison	Fibrosis / Cirrhosis	Serious[2]	Not serious	“At this time six children (out of 26) in group 1 and three children (out of 13) were listed for a liver transplantation or had received a liver allograft.”
De Vries et al 2020	Serious [1]	67 adult patients with ABCB4 variant	UDCA	No comparison	Transplant-free survival	Serious[2]	Not serious	91% (median follow-up 14 years).
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**

Survival with native liver	Serious[3]	Not serious	Serious[4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*			

References:

- **Al-Hussaini A, et al. ATP8B1, ABCB11, and ABCB4 Genes Defects: Novel Mutations Associated with Cholestasis with Different Phenotypes and Outcomes. J Pediatr 2021 Sep;236:113-123.e2.**
- **Chen R, et al. Clinical and genetic characterization of pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 (PFIC3): identification of 14 novel ABCB4 variants and review of the literatures. Orphanet J Rare Dis 2022 Dec 22;17(1):445.**
- **Colombo C, et al. Clinical features and genotype-phenotype correlations in children with progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 related to ABCB4 mutations. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011 Jan;52(1):73-83.**

Footnotes:

***Since the majority of included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 Zero stars in the comparability domain of the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) was also considered to be of high risk of bias.

2 We downgraded due to serious indirectness, because not present direct comparison between ursodeoxycholic acid and no treatment.

3 We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in both of the included studies.

4 We downgraded once due to serious indirectness because the majority of included studies (and half of the patients) provide indirect evidence.

Endpoint: Adverse events.

- **Jacquemin et al 1997** compared UDCA treatment in children with normal gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) activity vs children with high GGT activity in 39 PFIC patients in a cohort study setting and investigated adverse events.
- Because the included studies are non-randomized controlled trials and observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 4**).
- As specified in the SoF **table 4**, the cohort study by **Jacquemin et al 1997** reported that none of the patients had experienced UDCA adverse events (such as diarrhea or acute deterioration of liver tests).
- In conclusion, the included study reporting use of UDCA in patients with PFIC does not point towards harmful adverse events due to treatment with UDCA. However, the limited available evidence. does not allow for a comparison of adverse events rates with or without UDCA.
- We downgraded due to serious indirectness, because **Jacquemin et al 1997** did not present a direct comparison between UDCA and no treatment.
- We downgraded once due to high risk of bias in all of the included studies.
- No downgrades were performed due to inconsistency or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "adverse events" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 4: Narrative Summary of Findings PICO 10: Ursodeoxycholic acid vs no therapy: Adverse events

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Jacquemin et al 1997	Serious [1]	39 patients with PFIC	UDCA	No comparison	Fibrosis / Cirrhosis	Serious[2]	Not serious	In none of the patients have UDCA adverse events (such as diarrhea or acute deterioration of liver tests) been observed.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Serious[3]	Not serious				Serious[4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Jacquemin E, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. Hepatology 1997 Mar;25(3):519-23.Heubi JE, et al. Open-label Phase 3 Continuation Study of Cholic Acid in Patients With Inborn Errors of Bile Acid Synthesis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020 Apr;70(4):423-429.**

Footnotes:

***Since the majority of included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 Zero stars in the comparability domain of the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) was also considered to be of high risk of bias.

2 We downgraded due to serious indirectness, because not present direct comparison between ursodeoxycholic acid and no treatment.

3 We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in the included study.

4 We downgraded once due to serious indirectness in the included study.

PICO 11: AG 5.8

Population: MDR3 deficiency / PFIC type 3 / Low phospholipid associated cholestasis # LPAC
Intervention: Therapy with ursodeoxycholic acid (UDCA)
Comparison: No therapy
Outcome: Gall stones # bile stones

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed one cohort studies by **Gille et al 2020**.

The following studies in narrative GRADE assessment:
Gille et al 2020 investigates ursodeoxycholic acid treatment in 24 patients with LPAC syndrome in a cohort study setting, which represents indirect evidence for the PICO question, as the comparison of no therapy is not available.
In summary, only indirect evidence is available for the PICO question.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Gall stones

- **Gille et al 2020** investigates ursodeoxycholic acid treatment in 24 patients with LPAC syndrome in a cohort study setting and investigated the effect on bile stones.
- Because the included studies are observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 1**).
- As specified in the SoF **table 1**, the cohort study by **Gille et al 2020** reported the following findings:
- Stones were present only in three patients (13%). Among patients who had no history of cholecystectomy, gallstones were detected in six (43%), and gallbladder sludge was found in two (14%).
  Treatment with UDCA was administered to 18 patients (75%) and was effective in 17 patients (94%).
  In summary, the authors report that UDCA is effective and has a rapid and positive impact on symptomatology (94% efficacy with an average onset of action of 3.4 weeks in our study). This observation suggests that symptoms are not directly related to stones, but may be due to inflammation of intrahepatic bile ducts or to cholesterol crystals not detected by echography.
- In conclusion these findings suggest that UDCA treatment in LPAC patients improves symptoms. To what extent this effect is related to gallstones, could not be evaluated on basis of this study.
- We did not downgrade due to indirectness, although **Gille et al 2020** did not present a direct comparison between UDCA and no therapy, but in consideration of other investigated comparisons and scarcity of the literature we refrained from downgrading.
- We downgraded once due to high risk of bias in all of the included studies.
- No downgrades were performed due to inconsistency or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Gall stones" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 11: Ursodeoxycholic acid vs no therapy: Gall stones

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Impre-cision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Gille et al 2020	Serious [1]	24 children with LPAC syndrome	UDCA	No comparison	Gall stones	Not serious	Not serious	Treatment with UDCA was administered to 18 patients (75%). Among the six patients who were not treated, three were asymptomatic and three refused to take the medication. 12 patients' (67%) adherence to UDCA treatment was considered "good." Treatment with UDCA was effective in 17 patients (94%). Despite UDCA efficacy, biliary pain recurred in five patients (28%), three of whom adhered well to treatment guidelines. Interestingly, among these five patients, four had a genetic susceptibility that could contribute to the recurrence of symptoms. UDCA is effective and has a rapid and positive impact on symptomatology (94% efficacy with an average onset of action of 3.4 weeks in our study). This observation suggests that symptoms are not directly related to stones, but may be due to inflammation of intrahepatic bile ducts or to cholesterol crystals not detected by echography.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Gall stones	Serious[2]	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Gille N, et al. Low phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: A rare cause of acute pancreatitis that should not be neglected. World J Hepatol 2020 Jun 27;12(6):312-322.**

Footnotes:

***Since the majority of included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 Zero stars in the comparability domain of the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) was considered to be of high risk of bias.

2 We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in all of the included studies.

Endpoint: Adverse events.

- **Gille et al 2020** investigates ursodeoxycholic acid treatment in 24 patients with LPAC syndrome in a cohort study setting and investigated the effect on bile stones.
- Because the included studies are observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 2**).
- As specified in the SoF **table 2**, the cohort study by **Gille et al 2020** reported that UDCA was well-tolerated and only two patients (11%) experienced side effects, none of which were severe enough to warrant treatment discontinuation.
- In conclusion these findings suggest that UDCA treatment in LPAC patients was generally well tolerated. Due to the nature of the included studies the available literature does not allow drawing meaningful conclusions regarding the adverse event rates of UDCA on bile stones in comparison to no treatment.
- We did not downgrade due to indirectness, although **Gille et al 2020** did not present a direct comparison between UDCA and no therapy, but in consideration of other investigated comparisons and scarcity of the literature we refrained from downgrading.
- We downgraded once due to high risk of bias in all of the included studies.
- No downgrades were performed due to inconsistency or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Adverse events" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 11: Ursodeoxycholic acid vs no therapy: Adverse events

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Gille et al 2020	Serious [1]	24 children with LPAC syndrom	UDCA	No comparison	Adverse events	Not serious	Not serious	UDCA was well-tolerated: only two patients (11%) experienced side effects (nausea and diarrhea) which required lowering their dosage. No patients experienced side effects strong enough to completely stop the treatment.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Serious[2]	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Gille N, et al. Low phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: A rare cause of acute pancreatitis that should not be neglected. World J Hepatol 2020 Jun 27;12(6):312-322.**

Footnotes:

***Since the majority of included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 Zero stars in the comparability domain of the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) was also considered to be of high risk of bias.

2 We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in both of the included studies.

PICO 12: AG 5.6c

Population: Bile acid synthesis defects (congenital bile acid synthesis defects)
Intervention: Therapy with primary bile acids #cholic acid, chenodeoxycholic acid
Comparison: ursodeoxycholic acid or no therapy (control)
Outcome: Hyperbilirubinemia # Jaundice

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed 7 studies for this PICO question, two cohort studies by **Gonzalez et al 2018** and **Gonzalez et al 2009**, as well as five case reports by **Horslen et al 1992**, **Ichimiya et al 1990**, **Ito et al 2016, Pham et al 2022** and **Wang et al 2020**.
In addition, two non-randomized controlled trials were submitted by guideline expert working members by **Heubi et al 2017 and Heubi et al 2020**.

Due to availability of superior evidence in the form of non-randomized controlled trials and cohort studies we chose to omit the case reports by **Horslen et al 1992**, **Ichimiya et al 1990**, **Ito et al 2016, Pham et al 2022** and **Wang et al 2020** in the narrative GRADE assessment.
The studies by **Gonzalez et al 2018** and **Heubi et al 2020** represents a long-term extension from the original publications from **Gonzalez et al 2009** and **Heubi et al 2017.**
Due to the primary study being the same but with additional, often long-term outcomes, we decided to include both versions of these articles and discuss them together, so as not to create an impression of false balance, since the included patients are the same.

The following studies in narrative GRADE assessment:
Heubi et al 2017 compares oral cholic acid pre vs. post treatment in 79 patients with bile acid synthesis defects in a non-randomized open-label setting, which represents indirect evidence for the PICO question, as the comparison of ursodeoxycholic acid or no therapy (control) is not available. **Heubi et al 2020** is an extension of the initial study by **Heubi et al 2017** with long-term data for the remaining 53 patients with bile acid synthesis.
Gonzalez et al 2009 compares oral cholic acid pre vs. post treatment in 15 patients with bile acid synthesis defects in a prospective cohort study setting, which represents indirect evidence for the PICO question, as the comparison of ursodeoxycholic acid or no therapy (control) is not available. **Gonzalez et al 2018** is an extension of the initial study by **Gonzalez et al 2009** and provides long-term data.
Since none of the included studies directly compares the intervention with either ursodeoxycholic acid or no therapy (control), but rather pre-post intervention we consider the available literature to be indirect to the PICO question.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Hyperbilirubinemia /Jaundice

- **Heubi et al 2017** and **Heubi et al 2020** compare oral cholic acid pre vs. post treatment in 79 patients with bile acid synthesis defects in a non-randomized open-label setting and investigated the effect on serum bilirubin.
- **Gonzalez et al 2009** and **Gonzalez et al 2018** compare oral cholic acid pre vs. post treatment in 15 patients with bile acid synthesis defects in a prospective cohort study setting and investigated the effect on bile acids and jaundice.
- Because the included studies are non-randomized controlled trials and observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 1**).
- As specified in the SoF **table 1**, the non-randomized trial by **Heubi et al 2017** and **Heubi et al 2020** reported improvements in serum pre-treatment vs posttreatment for all categories (total, direct, indirect, and not otherwise specified), but the effect was only significant for direct bilirubin.
  In the extension the authors report changes in total serum bilirubin from baseline and compare them in best and worst analyses, overall and for subgroups of treatment naïve, previously treated, SED, Zellweger diseases.
  In addition, significant urinary bile acids decreases were observed in a baseline-to-best analysis for the overall population (P = 0.003), as well as subgroups for treatment naïve, previously treated and SED patients.
- The cohort study by **Gonzalez et al 2018** reported Jaundice (present in 7/15 at baseline) disappearing within a few weeks after treatment with the intervention.
  In the extension the authors describe patients with 3β-HSD deficiency and their tendency for developing atypical urinary bile acids, which were dramatically reduced in the initial study with 10 years follow-up, as well as in the extension with 21.9 years of follow-up (reduction by 300 fold (mean: 0.064 µmol/mmol creatinine) and were undetectable in six patients.
- In conclusion, all of the included studies report favorable effects of oral cholic acids in patients with bile synthesis defects regarding jaundice, as well as potential surrogate parameters, such as bilirubin or urinary bile acids.
- We downgraded due to serious indirectness, because **Heubi et al 2017, Heubi et al 2020 and Gonzalez et al 2018** did not present a direct comparison between primary bile acids and ursodeoxycholic acid or no therapy (control).
- We downgraded once due to high risk of bias in all of the included studies.
- No downgrades were performed due to heterogeneity or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Jaundice" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 12: Bile acid, cholic acids vs. ursodeoxycholic acid or no therapy (control): Jaundice

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**			
Gonzalez et al 2009	Serious [1]	15 patients with bile acid synthesis defects	Oral cholic acid	Pre-post comparison	Jaundice	Serious[2]	Not serious	With CA therapy, the clinical condition improved dramatically in all children. Jaundice disappeared within a few weeks.
Gonzalez et al 2018	Serious [1]	13 patients with 3β-HSD deficiency	Oral cholic acid	Pre-post comparison	Development of atypical urinary bile acids	Serious[2]	Not serious	Dramatically reduced in the initial study with 10 years follow-up, as well as in the extension with 21.9 years of follow-up (reduction by 300 fold (mean: 0.064 µmol/mmol creatinine) and were undetectable in six patients.
Heubi et al 2017	Serious [1]	79 patients with bile acid synthesis defects	Oral cholic acid	Pre-post comparison	Mean serum bilirubin	Serious[2]	Not serious	Decrease for each bilirubin category (total, direct, indirect, and not otherwise specified), but the decrease (from 3.5 to 0.6 mg/dL) was statistically significant only for direct bilirubin (P < 0.001)
Heubi et al 2020	Serious [1]	79 patients with bile acid synthesis defects	Oral cholic acid	Pre-post comparison	Urinary bile acids.	Serious[2]	Not serious	Significant urinary bile acids decreases were observed in a baseline-to-best analysis for the overall population (P = 0.003) treatment- naive (P = 0.017) previously treated (P = 0.030) SEDs (P = 0.003) ZSDs not significant
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Jaundice	Serious[3]	Not serious				Serious[4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Heubi JE et al. Oral Cholic Acid Is Efficacious and Well Tolerated in Patients With Bile Acid Synthesis and Zellweger Spectrum Disorders. J Pediatr Gastroenterol Nutr . 2017 Sep;65(3):321-326.**

- **Heubi JE, et al. Open-label Phase 3 Continuation Study of Cholic Acid in Patients With Inborn Errors of Bile Acid Synthesis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020 Apr;70(4):423-429.**
- **Gonzalez E, et al. Cholic acid for primary bile acid synthesis defects: a life-saving therapy allowing a favorable outcome in adulthood. Orphanet J Rare Dis. 2018; 13: 190.**
- **Gonzalez E, et al. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy. Gastroenterology 2009 Oct;137(4):1310-1320.e1-3.**

Footnotes:
***Since the included studies were non-randomized trials or observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
1 Four domains in the Cochrane risk of bias tool 1 were considered to be of high risk of bias (Heubi et al), 0 stars in the comparability domain of the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) was also considered to be of high risk of bias (Gonzalez et al)
2 We downgraded due to serious indirectness, because not present direct comparison between cholic acid and ursodeoxycholic acid or no treatment.
3 We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in both of the included studies.
4 We downgraded once due to serious indirectness because all included studies are indirect.

Endpoint: Adverse events.

- **Heubi et al 2017** and **Heubi et al 2020** compares oral cholic acid pre vs. post treatment in 79 patients with bile acid synthesis defects in a non-randomized open-label setting and investigated the effect on serum bilirubin.
- **Gonzalez et al 2018** compares oral cholic acid pre vs. post treatment in 15 patients with bile acid synthesis defects in a prospective cohort study setting and investigated the effect on bile acids and jaundice.
- Because the included studies are non-randomized controlled trials and observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 2**).
- As specified in the SoF **table 2**, the non-randomized trial by **Heubi et al 2017** and **Heubi et al 2020** reported 114 events of AE in 38/79 (48%) of patients, with more patients affected in the single enzyme defects (SED) subgroup (44 events in 21 patients (42%)) than in the Zellweger syndrome (ZSD) subgroup (70 events in 17 patients (59%)), but overall more events in the ZSD than in the SED subgroup.
  Regarding SAEs the authors reported 28 events in 16/79 (20%) of patients, with less events in the single enzyme defects (SED) (6 events in 5 patients (10%)) than in the Zellweger syndrome (ZSD) subgroup (22 events in 11 (22%)).
  Overall 21 deaths occurred in 21/79 (27%) of the total patients, less events occurred in the SED subgroup (7 events in 7 patients (14%)) than ZSD subgroup (14 events in 14 patients (28%)).
  In total, three treatment-related AEs occurred in 2/79 patients (3%); all of which in the SED subgroup.
  There were not treatment related SAEs.
  Adverse events leading to drug discontinuation were reported in 6 events in 4/79 (5%) of patients, of which 3 events in 3 (6%) of patients in the SED subgroup and 3 events in 1 (2%) of the ZSD subgroup.
- The cohort study by **Gonzalez et al 2018** reported no single case of serious adverse events within a cumulative duration of treatment of more than 180 patient years
- In conclusion, the evidence in the included studies reporting use of oral cholic acids in patients with bile synthesis defects is heterogenous in regard to the adverse events. The long-term observation by **Gonzalez et al 2018** only reports SAEs, of which none occurred, as opposed to the large non-randomized controlled trial by **Heubi et al 2020** which reports SAEs in 20% of the patients.
  The lack of available data and the considerable difference prevent us making assumptions regarding the overall rate.
- We downgraded due to serious indirectness, because **Heubi et al 2017, Heubi et al 2020 and Gonzalez et al 2018** did not present a direct comparison between primary bile acids and ursodeoxycholic acid or no therapy (control).
- We downgraded once due to high risk of bias in all of the included studies.
- We downgraded once due serious imprecision in the observed results (see above for discussion).
- No downgrades were performed due to inconsistency.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "adverse events" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 12: Bile acid, cholic acids vs. ursodeoxycholic acid or no therapy (control): Adverse events

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Gonzalez et al 2009	Serious [1]	15 patients with bile acid synthesis defects	Oral cholic acid	Pre-post comparison	Jaundice	Serious[2]	Not serious	With CA therapy, the clinical condition improved dramatically in all children. Jaundice disappeared within a few weeks.
Heubi et al 2017	Serious [1]	79 patients with bile acid synthesis defects	Oral cholic acid	Pre-post comparison	Adverse events (AE)	Serious[2]	Not serious	overall 114 events in 38/79 (48%) of patients Subgroup: SED 44 events in 21 (42%) of patients ZSD 70 events in 17 (59%) of patients
Heubi et al 2017	Serious [1]	79 patients with bile acid synthesis defects	Oral cholic acid	Pre-post comparison	Serious adverse events (SAE)	Serious[2]	Not serious	overall 28 events in 16/79 (20%) of patients Subgroup: SED 6 events in 5 (10%) of patients ZSD 22 events in 11 (22%) of patients
Heubi et al 2017	Serious [1]	79 patients with bile acid synthesis defects	Oral cholic acid	Pre-post comparison	Deaths	Serious[2]	Not serious	overall 21 events in 21/79 (27%) of patients Subgroup: SED 7 events in 7 (14%) of patients ZSD 14 events in 14 (28%) of patients
Heubi et al 2017	Serious [1]	79 patients with bile acid synthesis defects	Oral cholic acid	Pre-post comparison	Treatment-related adverse events	Serious[2]	Not serious	overall 3 events in 2/79 (3%) of patients Subgroup: SED 3 events in 2 (4%) of patients ZSD 0 events in 0 (0%) of patients
Heubi et al 2017	Serious [1]	79 patients with bile acid synthesis defects	Oral cholic acid	Pre-post comparison	Treatment-related SAE	Serious[2]	Not serious	overall 0 events in 0/79 (0%) of patients Subgroup: SED 0 events in 0 (0%) of patients ZSD 0 events in 0 (0%) of patients
Heubi et al 2017	Serious [1]	79 patients with bile acid synthesis defects	Oral cholic acid	Pre-post comparison	AE leading to drug discontinuation:	Serious[2]	Not serious	overall 6 events in 4/79 (5%) of patients Subgroup: SED 3 events in 3 (6%) of patients ZSD 3 events in 1 (2%) of patients
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Serious[3]	Not serious				Serious[4]	Serious[5]	None

GRADE	⨁⊖⊖⊖	VERY LOW*			

References:

- **Heubi JE et al. Oral Cholic Acid Is Efficacious and Well Tolerated in Patients With Bile Acid Synthesis and Zellweger Spectrum Disorders. J Pediatr Gastroenterol Nutr . 2017 Sep;65(3):321-326.**
- **Heubi JE, et al. Open-label Phase 3 Continuation Study of Cholic Acid in Patients With Inborn Errors of Bile Acid Synthesis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020 Apr;70(4):423-429.**
- **Gonzalez E, et al. Cholic acid for primary bile acid synthesis defects: a life-saving therapy allowing a favorable outcome in adulthood. Orphanet J Rare Dis. 2018; 13: 190.**
- **Gonzalez E, et al. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy. Gastroenterology 2009 Oct;137(4):1310-1320.e1-3.**

Footnotes:

***Since the included studies were non-randomized trials or observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 Four domains in the Cochrane risk of bias tool 1 were considered to be of high risk of bias (Heubi et al), 0 stars in the comparability domain of the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) was also considered to be of high risk of bias (Gonzalez et al)

2 We downgraded due to serious indirectness, because not present direct comparison between cholic acid and ursodeoxycholic acid or no treatment.

3 We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in both of the included studies.

4 We downgraded once due to serious indirectness because all included studies are indirect.

5 We downgraded once due serious imprecision in the observed results (see above for discussion).

PICO 14: AG 3/4

Population: Patients with GCS / PFIC Screening for hepatobiliary malignancies #HCC, CCA
Intervention: Structured Surveillance (AFP / ultrasound elective, on regular basis)
Comparison: No Structured Surveillance
Outcome: Malignancy: Diagnosis (timepoint of) and outcome

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed 16 studies for this PICO question, one retrospective cohort study by **Alhammad et al 2016**, as well as 15 case reports/series by **Alsalloom et al 2013**, **Kang et al 2019, Kim et al 2005**, **Kniseley et al 2006, Le Bail et al 1990, Park et al 2016, Rabinovitz et al 1989, Richter et al 2005, Schindler 2021, Schoen et al 2021, Tajima et al 2001, Tsai et al 2010, Vilarinho 2014, Wetli et al 2010**.

The studies by Kang et al 2019, Park et al 2016 and Vilarinho 2014 did not conduct a screening for HCC but rather investigate the relationship between clinical and genetic profiles and were consequently excluded from the GRADE assessment.

The following studies were included in the narrative GRADE assessment:
Alhammad et al 2015 describes various imaging methods for HCC screening in a cohort of 39 children with ALGS.
Alsalloom et al 2013 describes ultrasound imaging for HCC screening in a boy with PFIC2.
Ennaifer et al 2016 reports various imaging methods for an adolescent ALGS patient with HCC.
Kim et al 2005 reports imaging in three 4-month old boys with ALGS and jaundice.
Kniseley et al 2006 reports 11 cases of pediatric HCC in PFIC patients, which we consider indirect evidence.
Le Bail et al 1990 reports a 48-year-old male undergoing liver transplantation for non-resectable HCC, which we consider indirect evidence.
Rabinovitz et al 1989 reports imaging and biopsy of four siblings with ALGS.
Richter et al 2005 reports a one-month old child with PFIC2 undergoing liver transplantation and imaging, which we consider indirect evidence.
Schindler 2021 reports a case of 58-year-old woman with ALGS undergoing imaging for HCC screening.
Schoen et al 2021 reports a 38-year-old man with ALGS undergoing screening for HCC.
Tajima et al 2001 reports a 12-year-old boy with ALGS and liver failure undergoing liver transplantation, which we consider indirect evidence.
Tsai et al 2010 reports a 29-year old woman with ALGS with cholestatis undergoing screening.
Wetli et al 2010 reports a 3-year-old child with biliary cirrhosis undergoing imaging and liver transplantation, which we consider indirect evidence.

In summary we consider all of the included studies to be indirect evidence, as none of the studies directly compares structured surveillance with no structured /absent structured screening. In addition, several studies describe already established HCC diagnoses in single cases undergoing liver transplantation which we also consider to be indirect evidence.

Endpoint: Malignancy: Diagnosis (timepoint of) and outcome

- **Alhammad et al 2015** describes various imaging methods for HCC screening in a cohort of 39 children with ALGS. The authors conclude that the presence of a large nodule adjacent to the right portal vein appears to be a common finding in in ALGS.
- **Alsalloom et al 2013** describes ultrasound imaging for HCC screening in a boy with PFIC2. The authors conclude that radiology (US) is simply no sufficient to exclude HCC, and PFIC2 patients require routing screening of AFP concentration.
- **Ennaifer et al 2016** reports various imaging methods for an adolescent ALGS patient with HCC. The authors conclude that the presence of a large hepatic nodule ALGS can be benign in patients also predisposed to hepatocellular carcinoma and cautious evaluation with MRI before liver transplantation is mandatory.
- **Kim et al 2005** reports imaging in three 4-month old boys with ALGS and jaundice. The authors conclude that due to the unusual liver histology and early onset of HCC, careful clinicopathologic correlations and close monitoring are required for the diagnosis of ALGS and for the early detection of hepatocellular carcinoma.
- **Kniseley et al 2006** reports 11 cases of pediatric HCC in PFIC patients and conclude that PFIC associated with BSEP deficiency represents a previously unrecognized risk for HCC in young children and that Immunohistochemical evidence of BSEP deficiency correlates well with demonstrable mutation in ABCB11.
- **Le Bail et al 1990** reports a 48-year-old male undergoing liver transplantation for non-resectable HCC. The authors conclude that malignant transformation in Alagille syndrome seems to be extremely rare and evolve very slowly, which could be an argument for partial hepatectomy and, if necessary, liver transplantation.
- **Rabinovitz et al 1989** reports imaging and biopsy of four siblings with ALGS. The authors conclude that ALGS, or at least chronic cholestasis, may be a predisposing factor for the development of HCC and annual determination of alpha feto-protein and abdominal CT scan may detect the development of HCC.
- **Richter et al 2005** reports a one-month old child with PFIC2 undergoing liver transplantation and imaging. The authors conclude from this case that PFIC may induce hepatoblastoma and that children with liver cirrhosis should undergo routine screening of serum AFP concentration.
- **Schindler 2021** reports a case of 58-year-old woman with ALGS undergoing imaging for HCC screening. The authors conclude
- **Schoen et al 2021** reports a 38-year-old man with ALGS undergoing screening for HCC. The authors conclude that ALGS-causing variants could confer risk for developing HCC regardless of phenotypic severity and highlight a need for a cancer screening protocol that would enable early detection and treatment in this at-risk population.
- **Tajima et al 2001** reports a 12-year-old boy with ALGS and liver failure undergoing liver transplantation. The authors conclude that in the presence of Alagille syndrome, a diagnosis of hepatic nodular hyperplasia should be considered when large vessels are demonstrated within the lesion.
- **Tsai et al 2010** reports a 29-year old woman with ALGS with cholestatis undergoing screening. The authors conclude that ALGS affects multiple organ systems and therfore preoperative evaluation of cardiac, hematologic, and hepatic function should be considered.
- **Wetli et al 2010** reports a 3-year-old child with biliary cirrhosis undergoing imaging and liver transplantation- The authors conclude that ALGS is a rare disease resulting in cirrhosis of the liver in children. Complications include focal liver lesions such as HCC and US follow-up studies are mandatory to detect them as early as possible. Contrast- enhanced dynamic imaging of the liver is recommended to characterize these lesions and plays an important role for further management.
- Because the included studies are non-randomized controlled trials and observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 1**).
- In conclusion, the presented literature is highly heterogenous and indirect for the PICO question as the direct comparison of structured screening with no structured screening regarding the diagnosis (timepoint of) is simply not investigated.
  However looking at the conclusions of the presented articles several studies advocate structured screening in general, and screening of alpha feto-protein

(AFP) in particular (Alsalloom et al 2013, Rabinovitz et al 1989, Richter et al 2005), but these results represent very low quality evidence, which should be taken into consideration.

- We downgraded due to serious indirectness, because none of the studies provide a direct comparison according to the PICO question and, in some studies, investigate already established diagnoses of HCC.
- We downgraded once due to high risk of bias in all of the included studies. The overwhelming majority of evidence stems from case reports which we consider to be high risk of bias in of themselves.
- No downgrades were performed due to heterogeneity or imprecision.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Malignancy: Diagnosis (timepoint of) and outcome" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 06 AG 5.3d Outcome "Malignancy: Diagnosis (timepoint of) and outcome"

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Alhammad et al. (2015)	Retrospective cohort study	Serious	n = 39 children with ALGS (19 boys, 20 girls; aged 0.5–18 years with mean age 8.9 years and median age 8 years)	Screening using genetics, US, CT, MRT	Pre-Post	Lesions: focal hepatic, other hepatic, extrahepatic	Focal hepatic lesions were seen in 12 of the 39 (30%) children, solitary in 11 and multiple in 1. Ten of these children had a large nodule adjacent to the right portal vein. The median diameter of the lesions was 8.1 cm (range 5.6–9.8 cm). Magnetic resonance imaging features and pathology in available cases were suggestive of a regenerative nodule. α-fetoprotein levels were normal in all except 1 child who had mild elevation. Changes suggestive of cirrhosis on imaging were seen in 15 of the 39 (38.4%) children. The spleen was enlarged in 23 patients, with additional ascites and portosystemic collaterals present in 9 (23%) subjects. Seven of these 9 children had focal hepatic lesions. Ten out of 39 (25.6%) children showed a focal lesion in the spleen that included splenic cyst in 3, calcification in 2, infarction 1, and nonspecific focal abnormality in 4. Sixteen of the 39 (41%) children had a renal abnormality on imaging. Renal abnormalities on imaging included cysts (5), scarred kidney (4), multicystic dysplastic kidney (2), echogenic parenchyma (2), duplex collecting system (2), Wilms tumor (1), horseshoe kidney (1), and nephrocalcinosis (1)
Alsalloom et al. (2013)	Case Report	Serious	An 11-month-old Saudi boy, known case of PFIC2(confirmed by immunohistochemistry) was admitted for liver transplant work up. There is no history of consanguinity.	Ultrasound abdomen showed heterogeneous parenchyma of the liver and there was no defined focal lesion, Because of unspecific radiological (US) picture, an initial radiological suspicious of HCC was not made. However, further radiological investigations are not done. Later, the	Pre-post		Serial sectioning of the liver about 1 cm interval shows green to tan-brown firm cut surface with focal nodule measuring 2 cm in maximum diameter and located in segment VIII. Histopathological examination revealed HCC in background of suggestive features of PFIC2. CD 34 stain showing canalicular (capillarization of sinusoids) positivity of the HCC. A final diagnosis of HCC complicating PFIC2 was eventually made.

				patient underwent the total hepatectomy that weighing 900 g and measuring 18 x 14 x 6.5 cm.			
Ennaifer et al., (2016)	Case Report	Serious	15-year-old girl with known Alagille syndrome who developed severe liver cirrhosis was referred for evaluation for liver transplantation	Liver ultra sound, CT, MRI	Pre-post	Liver Translation	Liver ultra sound disclosed a large mass of the segment 4 of the liver, nodular in shape, isoechoic to the parenchymal liver, CT scan revealed an important hypertrophy of the segment 4 of the liver having a tumoral appearance isodense to the liver on unenhanced and enhanced CT. The contrast enhancing CT imaging showed normal hepatic vasculature coursing through the lesion. The remaining liver segments were atrophic. CT scan showed also portal hypertension changes such as splenomegaly and venous collateral vessels. MRI, performed several month later, demonstrated that the mass-like segment 4 was increased in size and appeared isointense on T2 weighted images. The left liver lobe was deeply hypotrophic. On enhanced MRI with gadolinium agents, the pseudotumorous lesion was slightly hyperintense on arterial phase and iso-intense on portal one. MRI showed also splenic necrotic foci areas and ascitis. Alpha foeto protein level was 1.5 ng/ml (normal range) and the diagnosis of hepatocellular carcinoma was ruled out. Liver biopsy was avoided because of haemostasis disorders and ascites, especially as transjugular route was not available. In view of these findings, a focal compensatory hyperplasia surrounded by an atrophic liver was the most likely. Therefore, she was listed for LT. Liver ultrasound performed 1 year later demonstrated the same findings, without any change in the characteristic ofthe lesion.
Kim et al., (2005)	Case Report	Serious	All three patients were boys and presented with jaundice. In addition, they had the characteristic facial appearance of Alagille syndrome with cardiac, vertebral, and eye anomalies, and all had	ultrasonography, CT, Hepato-splenomegaly, by bone scan, chest X-ray	Pre-post	Liver transplantation, Survival	Case no 1: Ultrasonography and CT revealed a 6 x 6.5 cm exophytic mass in the dome of the right liver lobe. The mass contained irregular cysts on ultrasonograms and a hyperattenuated area on CT scans before contrast administration, suggestive of tumor necrosis or bleeding. Free fluid was observed around the mass. Hepatosplenomegaly and diffuse nodularity of the liver suggested hepatic cirrhosis by ultrasonography. Serum a-fetoprotein was elevated at 289,000 ng/dL, but HBsAg and anti-HCV were negative. No metastatic

			passed acholic stools from the neonatal period Case no 1: 4-month old boy Case no 2: 4-month old boy				lesions were found by bone scan or chest X-ray. One month later, a liver transplantation was performed. The resected liver showed a hepatocellular carcinoma of a single nodular, cirrhotomimetic, and macro-trabecular type with massive central hemorrhage. The surrounding liver tissue showed biliary cirrhosis. After liver transplantation, total bilirubin decreased to 1.4 mg/dL, and he was healthy 20- month posttransplantation. Case no 2: Abdominal ultrasonography showed a small gallbladder with a thick wall and irregular lumen. No hepatosplenomegaly was noted. When he was 4 years old, he suffered from malaise, poor oral intake, and sudden distension of the abdomen over a few days. His symptoms then escalated to respiratory difficulties and melena. Abdominal ultrasonography showed multiple variably sized (0.7–6.2 cm) hyperechoic nodules or masses in the liver, some of which enhanced well in the arterial phase CT scans (Fig. 2). Splenomegaly and massive ascites were seen, but no portal vein thrombosis was found. His serum a-fetoprotein was 41,400 ng/dL, and viral hepatitis markers were all negative. A liver biopsy of the masses showed hepatocellular carcinoma of cirrhotomimetic, mixed macro- and micro-trabecular type (Fig. 2). Treatment options were limited. The patient was discharged home and died Case no 3: A liver biopsy at 3 month of age revealed paucity of interlobular bile ducts, When he was 7 years old abdominal ultrasonography showed a large hypoechoic mass (7 cm in diameter) in the right lobe of the liver. The diffuse liver nodularity and splenomegaly suggested underlying liver cirrhosis. Viral hepatitis markers were all negative. A liver biopsy of the mass was diagnosed as hepatocellular carcinoma of cirrhotomimetic and macro-trabecular type. In addition, the younger brother of this patient also showed growth retardation without liver disease. The patient was lost to follow up after the diagnosis of hepatocellular carcinoma.

Knisely et al., (2006)	Case Report	Serious	11 cases of pediatric HCC in the setting of PFIC or “neonatal hepatitis” suggesting PFIC Each patient exhibited conjugated hyperbilirubinemia without biliary tract obstruction in infancy. Liver biopsy in 9 patients revealed “neonatal hepatitis”; in 2 patients, each of whom had 3 affected siblings with biopsy-documented “neonatal hepatitis,” the parents refused biopsy	Case 1: Hepatocyte infusion, 21 month Case 2: None Case 3: None Case 4: Partial external biliary diversion (PEBD), 11 month Case 5: PEBD, 10 mo Case 6: None Case 7: None Case 8: PEBD, 32 mo Case 9: None Case 10: None Case 11: None	Pre-Post	Liver transplantation, Survival	Case 1: 21 mo (incidental in explant; AFP 199, nl < 7), at LT; Outcome to date: Healthy (2 y, 8 mo after LT) Case 2: 28 mo, at open biopsy; AFP not determined, Palliative care only; death aged 33 month. Case 3: 23 mo (AFP 30k, nl < 5; liver mass); histologic diagnosis at necropsy, 24 month; Palliative care only; death aged 24 month. Case 4: 22 mo (AFP 158k, nl < 15); liver mass; lung and bone lesions; chemotherapy given; histologic diagnosis at LT, 25 mo Death, 6 d after LT (sepsis; no HCC at necropsy) Case 5: 29 mo (incidental in explant; AFP 6.4k, nl < 9), at LT; Outcome to date: Healthy (5 y, 10 mo after LT) Case 6: 16 mo (clinically unsuspected), at necropsy; AFP not determined Death with metastatic HCC in lungs Case 7: 15 mo (AFP 11k, nl < 7; liver mass); histologic diagnosis at LT, 16 mo; Outcome to date: Healthy (1 y, 7 mo after LT) Case 8: 52 mo (marked increase in abdominal size; tumor metastasized at diagnosis; AFP 2x106, nl 9), at open biopsy Palliative care only; death 3 wk after diagnosis Case 9: 13 mo (incidental in explant; AFP 831, nl < 23), at LT; Outcome to date: Healthy (1 y, 11 mo after LT) Case 10: 14 mo (AFP 4k, nl < 23; liver mass), at biopsy; confirmed at LT, 15 mo Outcome to day: Healthy (1 y, 2 mo after LT) Case 11: 26 mo (marked increase in abdominal size; tumor metastasized at diagnosis; AFP not measured), at open biopsy; Death with metastatic HCC in lungs, aged 27 month
Le Bail et al., (1990)	Case Report	Serious	48 year old white man, admitted to the hospital to undergo a liver transplantation for a nonresectable HCC. The patient had undergone a tumorectomy for a first HCC 13 years earlier	Laboratory tests, ultrasonography, computed tomography scan, and magnetic resonance imaging	Pre-Post		Laboratory tests showed an increase in serum alkaline phosphatase (145 IU/L; normal, 115 IU/L) without raised serum bilirubin and a strikingly high level of alphafetoprotein (2800 ng/mL; normal, 40 ng/mL); Investigations by ultrasonography, computed tomography scan, and magnetic resonance imaging showed that the tumor, about 7 cm in diameter, was located in segment IV and had developed on macronodular liver; Medical history disclosed two HCC in 18 years; At gross examination, the tumor was partially necrotic and surrounded by thick fibrous tissue penetrating into the The surrounding liver was not cirrhotic but was also crossed with thick bands of fibrosis.

							Specimens of tumoral and nontumoral tissues were fixed in 10% neutral formalin, routinely processed and stained with HES and Sirius red. Histology of the tumoral liver (Figure 1A and B) showed thick bands of collagen separating tumoral nodules of unequal size.
Rabinovitz et al., (1989)	Case Report	Serious	Four siblings, with alagille`s syndrome Case 1: 25 yo woman referred for LT evaluation Case 2: 15 yo boy with diagnosis of cell hepatitis at 3 months of age Case 3: 2 yo boy Case 4: girl with history of neonatal jaundice, heart murmur consistent with pulmonic stenosis	Case 1: laboratory tests, CT, ultrasonic examination, Celiac angiography Case 2: upper endoscopy, open liver biopsy Case 3: liver biopsy, chest x-ray Case 4: laboratory tests, CT scan of abdomen	Pre-post	Case 1-3: Death	Case 1: alpha-fetoprotein 207,00 ng/ml (normal <20ng/ml), ultrasound: existance of hepatic mass, patient died on 34th hospital day as result of massive variceal hemorrhage Case 2: liver biopsy revealed cirrhosis of liver with hepatocellular carcinoma, postoperatively, he developed the hepatorenal syndrome and recurrent variceal hemorrhage; he died on the 6th postoperative day Case 3: Liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, pulmonary metastases; patient was treated with vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin and die das a result of cardiac and respiratory failure Case 4: normal alpha-fetoprotein level and serum protein electrophoresis, abnormal liver injury parameters; CT scan revealed nonhomogeneous low attenuation mass that could represent tumor, further evaluation has been denied by the parents
Richter et al., (2005)	Case Report	Serious	Child diagnosed with PFIC2 at one month of age	Liver transplantation, CT scan of thorax, abdomen and brain to exclude the presence of metastasis; ultrasound	Pre-post		The explanted liver revealed hepatoblastoma which had not been detected by ultrasound examination prior to transplantation; As AFP serum concentration normalized within 4 wk, we did not administer chemotherapy. In retrospect, we analyzed the serum level of AFP from preoperatively drawn frozen blood samples and found an elevated AFP concentration of 50.7 kU/L (normal range £ 5.8 kU/L). The highest level of serum AFP was measured 6 days postoperatively (140.5 kU/L). AFP serum concentration, decreased to levels within the normal range 1 month after transplantation; Two years after transplantation the child is in good health showing normal graft function and no signs of disease recurrence based on ultrasound and serum AFP levels.
Schindler et al. (2021)	Case Report	Serious	58-year-old woman with ALGS, pathogenic JAG1	complete abdominal ultrasound as well as frontal and lateral radiographs, MRI			abdominal ultrasound revealed a large heterogeneous hypervascular mass in the right lobe of the liver measuring 10.8 × 12.9 × 11.8 cm as well as mild bilateral renal cortical atrophy, g (MRI) with contrast performed 4 month later

							revealed mass had grown, suspicious for hepatocellular neoplasm, MRI was consistent with HCC, Serum levels of tumor marker α-fetoprotein were within normal range. Proband declined chemotherapy, ablation, or other therapeutic interventions, and no biopsy or tumor resection was performed. 6 month later second MRI: A repeat hepatic function panel obtained at this time revealed abnormal albumin, bilirubin, alkaline phosphatase, ALT, and AST. serum α-fetoprotein levels remained within normal range throughout the course of illness. Alkaline phosphatase, AST, and ALT levels continued to increase over time. Five month after second MRI she was transitioned into palliative care and died five month later at the age of 59
Schoen et al., (2021)	Case Report	Serious	38 yo man with long standing diagnosis of Alagille syndrome	Laboratory tests, abdominal computed tomography without contrast, MRI		right hepatectomy	Laboratory studies demonstrated marked elevation of gamaglutamyl transferase (1456 U/L, normal range: 12-73 U/dL), mild elevation of the transaminases (70 U/dL, normal range: under 41 U/dL), and alkaline phosphatase (233 U/L, normal range: 40-129), and elevation of alpha-fetoprotein (AFP) (187 U/mL, normal range: under 7 U/dL). abdominal computed tomography without contrast: signs of chronic liver disease, splenomegaly, and a 14 cm hypoattenuating mass in the right hepatic lobe MRI: 14-cm heterogeneous hepatic mass, with arterial hyperenhancement, washout appearance, capsule, and central necrosis. T1- weighted images sequence also demonstrated areas of high signal intensity suspicious of internal hemorrhage. HCC was considered in the differential diagnosis. following hepatectomy: patient passed away 3 month after the surgery due to infectious complications.
Tajima et al., (2001)	Case Report	Serious	12 yo boy with uncontrolled liver failure previously diagnosed with Alagile syndrome	Abdominal laboratory investigations, unenhanced CT of abdomen, ultrasound, MRI, CT arterioportpgraphy, radionuclide heptatic imaging studies		Liver transplantation	Abdominal laboratory investigations: AFP within normal limits diagnoses of multiple HnHs associated with Alagille syndrome patient was discharged two month after LT

Tsai et al., (2010)	Case Report	Serious	29-year-old woman with a history of Alagille syndrome and cholestatsis	CT, liver biopsy, pre-operative testing included esophagoduodenoscopy (EGD), transthoracic echocardiogram (TTE), a hemotologic workup, CT volumetric measurements, and liver biopsy of the non-tumorous contra-lateral liver		margin-negative right hepatectomy using the ‘‘hanging’’ technique through a thoracoabdominal approach.	Computed tomography (CT) scan noted a large mass replacing most of her right hemi-liver. Her alpha-fetoprotein level was 2,500 U/dl; baseline total bilirubin was 7.4 ng/ml. A liver biopsy was performed at an outside hospital which confirmed HCC EGD revealed no evidence of esophageal varices. TTE estimated right ventricular systolic pressure to be 60 mmHg. A right heart catheterization was not performed because the patient had an otherwise structurally normal echocardiogram and was asymptomatic. An extensive pre-operative hematologic work-up demonstrated a minor qualitative defect in platelet function and empiric infusion of two five-packs of platelets at the time of surgery was recommended. CT volumetry revealed the future liver remnant (FLR) to be 40%. Biopsy of the non-tumorous liver demonstrated a paucity of bile ducts with periportal fibrosis. Postoperatively, the bilirubin level peaked at 13.6 mg/dl on postoperative day 7; there was no other evidence of hepatic dysfunction. A CT scan performed on postoperative day 6 demonstrated evidence of recent hypertrophy of the remnant liver. The patient was discharged home on postoperative day 10. On her first postoperative visit, the bilirubin level had declined to 9.6 mg/dl.
Wetli et al., (2010)	Case Report	Serious	3 yo with Alagille Syndrome At the age of 10 months the child developed biliary cirrhosis with hepato-splenomegaly, portal hypertension and oesophageal varices grade I. At the age of 36 months nodular changes of the liver parenchyma were noted.	After diagnosis at 13 weeks liver US was performed every 6 months paediatric MRI-liver protocol, dynamic contrast-enhanced sequences with gadolinium using a 1.5-T magnet	Pre-post	orthotopic Liver transplantation	Since there were new focal liver lesions with different sonographic echotextures and elevated alpha fetoprotein (AFP) levels A biopsy of the likely malignant lesion confirmed a moderately differentiated HCC.

Overall GRADE appraisal	

Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Malignancy: Diagnosis (timepoint of) and outcome	Serious[1]	Not serious	Serious[2]	Not serious	None
GRADE Quality of Evidence: VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)					

Footnotes:
***Since the included studies are observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 We downgraded due to serious indirectness, because none of the studies provide a direct comparison according to the PICO question and, in some studies, investigate already established diagnoses of HCC.
2 We downgraded once due to high risk of bias in all of the included studies. The overwhelming majority of evidence stems from case reports which we consider to be high risk of bias in of themselves.

PICO 15: AG 3 und AG 5

Population: Patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP)
Intervention: Therapy with ursodeoxycholic acid (UDCA)
Comparison: No therapy with ursodeoxycholic acid (UDCA)
Outcome: Itch, Perinatal outcome

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis. The systematic search and screening revealed **18 studies for this PICO question**. These are the systematic reviews (SR) and meta-analysis (META) of Walker et al. 2020 and Ovadia et al., 2021, and 16 observational studies. The studies of Binder et al., 2006, Chappell et al., 2012, Chappell et al., 2019, Diaferi et al., 1996, Floreani et al., 1996, Glantz et al., 2005, Joutsiniemi et al., 2014, Joutsiniemi et al., 2015, Kawakita et al., 2015, Kondrackiene et al., 2005, Nicastri et al., 1998, Palma et al., 1997, Roncaglia et al., 2004, Zapata et al., 2005 and Zhang et al., 2015 are all included in the SR and META of Ovadia et al., 2021, and/or Walker et al., 2020, and therefore not specified in detail in this evaluation. The following studies are included in Ovadia et al., 2021, but not in the analysis for individual participants data meta-analysis Joutsiniemi et al., 2015, Kawakita et al., 2015, Nicastri et al., 1998, Zapata et al., 2005.

The study of Luo et al., is not included and therefore evaluated separately.

Fleminger et al., 2021 was not included in this evaluation, as it is a secondary analysis of Chappell et al., 2019 adding no new or additional information for the outcome of interest for this PICO.

The Cochrane Review of Walker et al., 2020 includes only randomized controlled trials (RCTs) in its analyses and also divides the comparison group in

1 - UDCA vs Placebo
2 - UDCA vs. S-adenosylmethionine (SAMe),
3 - UDCA vs Dexamethasone,
4 - UDCA vs Cholestyramine.

The outcome “Itch” is exclusively analyzed in Walker et al., 2020.

Ovadia et al., 2021, on the other hand, includes also observational studies in her analyses, but doesn’t differentiate between varying comparison groups (all summarized UDCA vs. no UDCA). As both approaches have advantages and disadvantages, we included both studies in our evaluation.

The study details are shown in the corresponding evidence tables and the outcome dependent analysis is discussed in the following sections.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint "Improvement in Pruritus/Itching"

- **Walker et al. 2020** analyzed intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICH) in randomized controlled trials (RCTs). Because all included studies were RCTs, the certainty of evidence was graded as HIGH by default **(see table 1).**
- **Compared to Placebo, UDCA treatment results in a small improvement in pruritus score measured on a 100 mm visual analogue scale (VAS) (mean difference (MD) −7.64 points, 95% confidence interval (CI) −9.69 to −5.60 points; 57% (43%-71%, I^2 = 71%).**
- The authors downgraded one level for serious imprecision, as only two trials were included, one relatively small.
- The authors of the meta-analysis judged two trials out of eight to be at low risk of bias; therefore, no downgrades were performed because of risk of bias.
- No downgrades were performed due to indirectness or inconsistency.
- The other comparisons analyzed:
    - **UDCA vs. SAMe: RR 1.46 (0.83, 2.59), three studies**
    - **UDCA vs. Cholestyramine: RR 3.50 (1.81, 6.77), one study**

  and also show a positive effect after UDCA treatment. Both rated with moderate quality of evidence due to downgrades in "risk of bias" resp. "Imprecision" domain.

Consequently, we rated the quality for the outcome 'Improvement in pruritus/itching' after treatment with UDCA as MODERATE (⊕⊕⊕⊖).

Table 1: Summary of Findings Table PICO 15 AG 5: Improvement in Pruritus

Quality assessment							Illustrative comparative risks* (95% CI)				
No. of studies (patients)	**Study design#**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Assumed risk – Comparison**	**Correspondig risk - UDCA**	**Relative effect (95% CI)**	**Quality****	**Importance**
Outcome: Pruritus score (worst score in previous 24 hours) - UDCA vs Placebo											
2 studies (715 participants) [a, b]	RCTs	Not serious	Not Serious	Not Serious	Serious[1]	None	56.9 – 61.9[2] VAS; (n=355)	[3]7.64 lower (9.69 lower to 5.60 lower) (n=360)		MODERATE (⊕⊕⊕⊖)	CRITICAL
Outcome: Pruritus Improvement - UDCA vs. Placebo											
1 study (15 participants) [c]	RCT	Serious[4]	Not Serious	Not Serious	Very serious[5]	None	5/7	7/8	1.23 (0.72, 2.10)	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Pruritus Improvement (any improvement) - UDCA vs. SAMe											
3 study (117 participants) [d, e, f]	RCT	Serious[4]	Not Serious	Not Serious	Not serious	None	30/57	45/60	1.46 (0.83, 2.59)	MODERATE (⊕⊕⊕⊖)	CRITICAL
Outcome: Pruritus Improvement (>50% reduction after 14 days treatment) - UDCA vs. Cholestyramine											
1 study (84 participants) [g]	RCT	Not serious	Not Serious	Not Serious	Serious [6]	None	8/42	28/42	3.50 (1.81, 6.77)	MODERATE (⊕⊕⊕⊖)	CRITICAL

Meta-analysis: Walker, Kate F. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews. 7. 2020

Included primary studies:

- [a]Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. BMJ 2012;344:e3799.

- [b]Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszczak E, Dixon PH, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomized controlled trial. Lancet 2019;394(10201):849-60.
- [c]Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernandez I, Sandoval L, Alumna R, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. Journal of Hepatology 1997;27(6):1022-8. (Puritus improvement)
- [d] Binder T, Salaj P, Zima T, Vitek L. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl- L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Journal of Perinatal Medicine 2006;34:383-91.
- [e] Floreani A, Paternoster D, Melis A, Grella PV. Sadenosylmethionine versus ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: preliminary results of a controlled trial. European Journal of Obstetrics and Gynecology 1996;67(2):109-3.
- [f] Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, Assi F, Cameroni I, Pezzullo JC, et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology 2004;111(1):17-21.
- [g] Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. EDicacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Gastroenterology 2005;129(3):894-901.

Footnotes:
***** The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).
**** GRADE evaluation was in parts adopted from the authors of the review!**
[#] Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
[1] We downgraded one level for serious imprecision, due to there being only two trials, one relatively small.
[2] Mean of the worst pruritus score in the placebo group ranged from … ; Units= points out of 100 mm visual analogue scale
[3] Mean of the worst pruritus score in the intervention group … ; Units= points out of 100 mm visual analogue scale
[4] We downgraded one level for serious risk of bias, due to limitations in outcome assessment.
[5] We downgraded two level for very serious imprecision, due to a very small number of events.
[6] We downgraded one level for serious imprecision, due to there being only one trial.

Abbreviations: CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; UDCA: ursodeoxycholic acid, SAMe: S**-adenosylmethionine (SAMe).**

Endpoint "Perinatal outcome - Stillbirth"

- **Walker et al. 2020** analyzed intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICH) in six randomized controlled trials (RCTs) analyzing 955 participants. Because all included studies were RCTs, the certainty of evidence was graded as HIGH by default **(see table 2).**
  - The outcome 'stillbirth' was solely evaluated in the comparison to placebo and showed a trend towards a positive effect after UDCA treatment (6 studies, very low certainty of evidence).
- **Ovadia et al., 2021** analyzed intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICH) in 34 RCTs, Cohort and Case-Control studies including 6.974 participants (822 from RCTs). Because the majority of the included studies were observational, in the combined analysis the certainty of evidence was graded as LOW by default **(see table 3).** For RCT analysis only the certainty of evidence was graded as HIGH by default. 4.726 (67.8%) women took ursodeoxycholic acid and 2.248 (32.2%) did not take ursodeoxycholic acid.
  - Ovadia et al., 2022 summarized different comparison groups in her analyzation.
  - The prevalence of stillbirth did not differ significantly between women treated with UDCA (35 [0.7%] of 5097 fetuses) and women not treated with UDCA (12 [0.6%] of 2038 fetuses; aOR 1.04, 95% CI 0.35–3.07; p=0.95.
  - The prevalence of stillbirth did not differ significantly when considering singleton pregnancies or RCTs alone.
  - Women with peak bile acid (BA) concentrations of 100 µmol/L or more from both treatment groups had a higher prevalence of stillbirth (2.04% for those treated with UDCA and 2.00% for those not treated with UDCA) than did those with peak BA concentrations less than 100 µmol/L (0.47% for those treated with UDCA and 0.37% for those not treated with UDCA).
- For RCT data both analyses included the study of Chappell et al., 2019 (PITCHES trial), overlapping in this part.

  In summary, in both analysis there might be a trend towards a protective effect of UDCA on prevalence of stillbirth. Thus, the event rates investigated are small and the confidence in the evidence is LOW/VERY LOW due to wide confidence intervals, no consistent directions of CI and limitations in study design and outcome assessment. Subgroup-analysis – separating the comparison group from different strategies (Placebo, SAMe, Cholestyramine, low quality studies) or including observational studies as well, doesn't change the evaluated effect in major points. Therefore, the quality of evidence for the outcome 'Stillbirth' in the meta-analysis of Walker et al. 2020 and Ovadia et al., 2022 was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 2: Summary of Findings Table PICO 15 AG 5: Perinatal Outcomes - Stillbirth

Quality assessment							Illustrative comparative risks* (95% CI)				
No. of studies (patients)	**Study design#**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Assumed risk – Placebo**	**Correspondig risk - UDCA**	**Relative effect (95% CI)**	**Quality****	**Importance**
Outcome: Stillbirth - UDCA vs Placebo											
6 studies (955 participants)	RCT	Very serious[1]	Not Serious	Not Serious	Serious[2]	None	9/1000	3.51/1000 (0.72 to 17)	RR 0.33 (0.08 to 1.37)	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)	CRITICAL

Meta-analysis: Walker, Kate F. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews. 7. 2020

Included primary studies (Stillbirth):

- Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. BMJ 2012;344:e3799.
- Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszczak E, Dixon PH, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomized controlled trial. Lancet 2019;394(10201):849-60.
- Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. Hepatology 2005;42(6):1399-405
- Joutsiniemi T, Timonen S, Leino R, Palo P, Ekblad U. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial. Archives of Gynecology and Obstetrics 2014;289(3):541-7.
- Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernandez I, Sandoval L, Alumna R, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. Journal of Hepatology 1997;27(6):1022-8.
- Wang DZ, Chen J. Study of ursodeoxycholic acid in 64 patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. Journal of Practical Medical Techniques 2003;10(9):991-2.

Footnotes:

***** The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

**** GRADE evaluation was adopted from the authors of the review!**

[#] Because all the included studies were randomized controlled trials, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] We downgraded two levels for very serious limitations in study design, due to two RCTs not having adequate randomisation and a third RCT with high losses to follow-up.

[2] We downgraded one level for serious imprecision, due to a small number of events and wide confidence intervals.

Abbreviations: CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; UDCA: ursodeoxycholic acid.

Table 3: Summary of Findings Table PICO 15 AG 5: Perinatal Outcomes - Stillbirth

Quality assessment							Effect				
No. of studies (patients)	**Study design[#]**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Assumed risk – No UDCA**	**Correspondig risk - UDCA**	**aOR (95% CI)**	**Quality****	**Importance**
Outcome: Stillbirth - UDCA vs no UDCA All studies (all participants)											
34 studies (7135 fetuses	RCT & Observational	Not serious	Serious[1]	Not Serious	Serious[2]	None	12/2038 (0.6%)	35/5097 (0.7%)	1.04 (0.35-3.07)	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Stillbirth - UDCA vs no UDCA RCTs (all participants)											
4 studies (868 fetuses)	RCT	Not serious	Not Serious	Not Serious	Very serious[3]	None	3/429 (0.7%)	1/439 (0.2%)	0.29 (0.04-2.42))	LOW (⊕⊕⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Stillbirth - UDCA vs no UDCA All studies (only singleton pregnancies)											
34 studies (5501 fetuses)	RCT & Observational	Not serious	Serious[1]	Not Serious	Serious[2]	None	11/1801 (0.6%)	21/3700 (0.6%)	0.71 (0.10-4.99)	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Stillbirth - UDCA vs no UDCA RCTs (only singleton pregnancies)											
4 studies (755 fetuses)	RCT	Not serious	Serious[1]	Not Serious	Very serious[3]	None	2/367 (0.5%)	1/388 (0.3%)	0.40 (0.03-4.66)	LOW (⊕⊕⊖⊖)	CRITICAL

Meta-analysis: Ovadia, Caroline. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and individual participant data meta-analysis. The lancet. Gastroenterology & hepatology. 6. . 2021

Included primary studies (RCTs)

- Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. BMJ 2012;344:e3799.
- Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszczak E, Dixon PH, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomized controlled trial. Lancet 2019;394(10201):849-60.
- Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-l-methionine in the treatment of gestational cholestasis. Br J Obstet Gynaecol 2004; 111: 17–21.
- Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and Safety of Ursodeoxycholic Acid Versus Cholestyramine in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Gastroenterology 2005; 129: 894–901.

Included primary studies (Stillbirth, observational studies):

- Alessandrelli F, Azzaroli F, Feletti V, et al. A retrospective study on intrahepatic cholestasis of pregnancy: markers of premature delivery. Dig Liver Dis 2009; 41: S106–S107.
- Batsry L, Zloto K, Kalter A, Baum M, Mazaki-Tovi S, Yinon Y. Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin versus singleton pregnancies: is plurality associated with adverse outcomes? Arch Gynecol Obstet 2019; 300: 881–887.
- Broom K, Kane S. The Incidence, Management and Outcomes of Obstetric Cholestasis at the Royal Women's Hospital Victoria – A Retrospective Study. ANZJOG 2016; 56(suppl1): 10.
- Brouwers L, Koster M, Page-Christiaens G, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. Am J Obstet Gynecol 2015; 212: 100.e1–100.e7.
- Casagrandi D, Maksym K, Tetteh A, Sarquis R, Attilakos G. Diagnostic pathway, management and outcomes of women with obstetric cholestasis at UCLH. Br J Obstet Gynaecol 2017; 124(S2): P.MM.85.
- Estiú MC, Frailuna MA, Otero C, et al. Relationship between early onset severe intrahepatic cholestasis of pregnancy and higher risk of meconium-stained fluid. PLoS One 2017; 12
- Gardiner FW, Mccuaig R, Arthur C, et al. The prevalence and pregnancy outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A retrospective clinical audit review. Obstet Med 2019; 12: 123–128.
- Kenyon A, Piercy C, Girling C, Williamson C, Tribe RM, Shennan A. Pruritus may precede abnormal liver function tests in pregnant women with obstetric cholestasis: A longitudinal analysis. Br J Obstet Gynaecol 2001; 108: 1190–1192.
- Kohari KS, Carroll R, Capogna S, Ditchik A, Fox NS, Ferrara LA. Outcome after implementation of a modern management strategy for intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Matern Neonatal Med 2017; 30: 1342–1346.
- Lee R, Kwok K, Ingles S, et al. Association of bile acid concentrations with adverse pregnancy outcome in an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2007; 197: S93.

- Liu X, Landon MB, Chen Y, Cheng W. Perinatal outcomes with intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. J Matern Neonatal Med 2016; 29: 2176–2181.
- Marathe JA, Lim WH, Metz MP, Scheil W, Dekker GA, Hague WM. A retrospective cohort review of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a South Australian population. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2017; 218: 33–38.
- Rook M, Vargas J, Caughey A, Bacchetti P, Rosenthal P, Bull L. Fetal Outcomes in Pregnancies Complicated by Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in a Northern California Cohort. PLoS One 2012; 7: 3–8.
- Shan D, Hu Y, Qiu P, et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in Women With Twin Pregnancy. Twin Res Hum Genet 2016; 19: 697–707.
- Turro E, Astle WJ, Megy K et al. Whole-genome sequencing of patients with rare diseases in a national health system. Nature 2020; 583: 96-102.
- UK unpublished
- UK unpublished
- Italy unpublished

Case control:

- Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: A prospective population-based case-control study. Hepatology 2014; 59: 1482–1491.
- Grymowicz M, Czajkowski K, Smolarczyk R. Pregnancy course in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy treated with very low doses of ursodeoxycholic acid. Scand J Gastroenterol 2016; 51: 78–85.
- Wong LFA, Shallow H, O'Connell MP. Comparative study on the outcome of obstetric cholestasis. J Matern Neonatal Med 2008; 21: 327–330

Footnotes:

[#] Because the majority of the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] We downgraded one level for serious inconsistency (direction of effect not consistent).

[2] We downgraded one level for serious imprecision, due to wide confidence intervals.

[3] We downgraded one level for very serious imprecision, due to a small number of events and wide confidence intervals.

Abbreviations: CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; UDCA: ursodeoxycholic acid.

Endpoint "Perinatal outcome - Fetal distress"

- **Walker et al. 2020** analyzed intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICH) in 10 randomized controlled trials (RCTs) analyzing 1205 participants. Because all included studies were RCTs, the certainty of evidence was graded as HIGH by default **(see table 4).**
    - The outcome 'fetal distress' was evaluated in the comparison to placebo, cholestyramine, dexamethasone and SAMe (S-adenosylmethionine), but no significant benefits of UDCA treatment can be observed.

In summary, the evidence is uncertain for all comparisons due to wide confidence intervals, no consistent directions of CI and limitations in study design and outcome assessment, therefore, the quality of evidence for the outcome 'Fetal distress/asphyxia events' in the meta-analysis of Walker et al. 2020 was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 4: Summary of Findings Table PICO 15 AG 5: Perinatal outcomes – Fetal distress

Quality assessment							Effect				
No. of studies (patients)	**Study design#**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Events/Total – Control (Placebo)**	**Events/Total - UDCA**	**Relative effect (95% CI)**	**Quality****	**Importance**
Outcome: Fetal distress/Asphyxial events - UDCA vs Placebo											
6 studies (944 participants)	RCT	Very serious[1]	Not Serious	Not Serious	Serious[3]	None	117/1000	82/1000 (41 to 164)	RR 0.70 (0.35 to 1.40)	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Fetal distress/Asphyxial events - UDCA vs SAMe											
3 studies (117 participants)	RCT	Very serious[1]	Serious[2]	Not Serious	Serious[3]	None	4/57	4/60	RR 0.94 (0.25 to 3.58)	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Fetal distress/Asphyxial events (bile acidy level <40 µmol/L) - UDCA vs Dexamethasone											
1 study (60 participants)	RCT	Serious[4]	Not Serious	Not Serious	Serious[3]	None	4/25	2/35	RR 0.36 (0.07 to 1.80)	LOW (⊕⊕⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Fetal distress/Asphyxial events - UDCA vs Cholestyramine											
1 study (84 participants)	RCT	Not serious	Serious[2]	Not Serious	Very serious[5]	None	1/42	1/42	RR 1.00 (0.06 to 15.47)	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)	CRITICAL

Meta-analysis: Walker, Kate F. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews. 7. 2020

Included primary studies:

- Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. BMJ 2012;344:e3799.
- Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszczak E, Dixon PH, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomized controlled trial. Lancet 2019;394(10201):849-60.
- Diaferia A, Nicastri PL, Tartagni M, Loizzi P, Iacovizzi C, Di Leo A. Ursodeoxycholic acid therapy in pregnant women with cholestasis. International Journal of Gynecology and Obstetrics 1996;52(2):133-40.
- Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. Hepatology 2005;42(6):1399-405
- Liu Y, Qiao F, Liu H, Liu D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical Sciences 2006;26(3):350-2.
- Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernandez I, Sandoval L, Alumna R, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. Journal of Hepatology 1997;27(6):1022-8.

Included primary studies (SAMe):

- Binder, Tomás. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Journal of perinatal medicine. 34. 2006
- Floreani, A. S-adenosylmethionine versus ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: preliminary results of a controlled trial. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 67. 1996
- Roncaglia, Nadia. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-l-methionine in the treatment of gestational cholestasis. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 111. 2004

Included primary studies (Dexamethasone):

- Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. Hepatology 2005;42(6):1399-405

Included primary studies (Cholesytramine):

- Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and Safety of Ursodeoxycholic Acid Versus Cholestyramine in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Gastroenterology 2005; 129: 894–901.

Footnotes:

***** The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

**** GRADE evaluation was adopted from the authors of the review!**

 # Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] We downgraded two levels for risk of bias assessment due to very serious limitations regarding study design resp. outcome assessment.
[2] We downgraded one level for serious inconsistency, due to not consistent effect directions.
[3] We downgraded one level for serious imprecision, due to wide confidence intervals.
[4] We downgraded one level for serious limitations in study design, due to RCT not having adequate randomization.
[5] We downgraded two levels for very serious imprecision, due to wide confidence intervals and only one study included with few events.

Abbreviations: CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; UDCA: ursodeoxycholic acid.

Endpoint "Perinatal Outcome-Caesarean section"

- **Walker et al. 2020** analyzed intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICH) in nine randomized controlled trials (RCTs) analyzing 1130 participants. Because all included studies were RCTs, the certainty of evidence was graded as HIGH by default **(see table 5).**
    - The outcome 'Caesarean section' was evaluated in the comparison to placebo, SAMe and cholestyramine, but no significant benefits of UDCA treatment can be observed.

In summary, the evidence is uncertain for all comparisons due to wide confidence intervals, no consistent effect directions and limitations in study design and outcome assessment. Therefore, the quality of evidence for the outcome 'Caesarean section' in the meta-analysis of Walker et al. 2020 was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Individual studies:

- **Luo et al. 2021** analyzed intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICH) in a retrospective case-control study analyzing women with ICP and compared those to women without ICP. Each of the 114 women with ICP was matched to five women without ICP (total 570). In the study group 'Women with ICP' 73 participants were treated with UDCA and 41 participants were not treated with UDCA (not detailed any further). Because all included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default **(see table 6).**
    - No significant effect could be observed for the outcome 'Caesarean section' (OR: 0.56 (0.25-1.25), p= 0.16).
    - UDCA concentration was not specified.
    - No downgrades were performed due to imprecision, inconsistency, indirectness or risk of bias.
    - Consequently, we rated the quality of the evidence for the individual studies as LOW (⊕⊕⊖⊖).

In summary, including more studies and more participants the focus is on the SR/META of Walker et al., 2022, and therefore, the quality of evidence for the outcome 'Caesarean section' over all studies was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 5: Summary of Findings Table PICO 15 AG 5: Perinatal outcomes – Caesarean section

Quality assessment							Effect				
No. of studies (patients)	**Study design#**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Events/Total – Control (Placebo)**	**Events/Total - UDCA**	**Relative effect (95% CI)**	**Quality****	**Importance**
Outcome: Caesarean section - UDCA vs Placebo											
5 studies (850 participants)	RCT	Very serious[1]	Not Serious	Not Serious	Serious[3]	None	157/422	167/428	RR 1.05 (0.89 to 1.23)	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Caesarean section - UDCA vs SAMe											
4 studies (196 participants)	RCT	Very serious[1]	Not Serious	Not Serious	Serious[3]	None	45/95	41/101	RR 0.86 (0.65 to 1.13)	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Caesarean section - UDCA vs Cholestyramine											
1 study (84 participants)	RCT	Not serious	Serious[2]	Not Serious	Very serious[4]	None	3/42	7/42	RR 2.33 (0.65 to 8.42)	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)	CRITICAL

Meta-analysis: Walker, Kate F. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews. 7. . 2020

Included primary studies

- Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. BMJ 2012;344:e3799.
- Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszczak E, Dixon PH, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomized controlled trial. Lancet 2019;394(10201):849-60.
- Diaferia A, Nicastri PL, Tartagni M, Loizzi P, Iacovizzi C, Di Leo A. Ursodeoxycholic acid therapy in pregnant women with cholestasis. International Journal of Gynecology and Obstetrics 1996;52(2):133-40.

- Liu Y, Qiao F, Liu H, Liu D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical Sciences 2006;26(3):350-2.
- Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernandez I, Sandoval L, Alumna R, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. Journal of Hepatology 1997;27(6):1022-8.

Included primary studies (SAMe):

- Binder, Tomás. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Journal of perinatal medicine. 34. . 2006
- Floreani, A. S-adenosylmethionine versus ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: preliminary results of a controlled trial. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 67. . 1996
- Roncaglia, Nadia. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-l-methionine in the treatment of gestational cholestasis. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 111. 2004

Included primary studies (Cholesytramine):

- Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and Safety of Ursodeoxycholic Acid Versus Cholestyramine in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Gastroenterology 2005; 129: 894–901.

Footnotes:

***** The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

**** GRADE evaluation was adopted from the authors of the review!**

 # Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] We downgraded two levels for very serious limitations in study design, due to two RCTs not having adequate randomisation and a third RCT with high losses to follow-up.

[2] We downgraded one level for serious inconsistency, due to not consistent effect directions.

[3] We downgraded one level for serious imprecision, due to wide confidence intervals.

[4] We downgraded two levels for very serious imprecision, due to wide confidence intervals and only one study included with few events.

Abbreviations: CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; UDCA: ursodeoxycholic acid.

Table 6: Narrative Summary of Findings PICO 15 AG 5: Perinatal outcomes – Caesarean section (Individual studies)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Luo et al., 2021	Not Serious NOS 7/9	Women with ICP from Hong Kong - China Controls: Women wo ICP	UDCA treatment	No UDCA treatment	Caesarean section	Not Serious	UDCA: 22/73 (30.14%) Non-UDCA: 18/41 (43.90%)	OR: 0.56 (0.25-1.25), p= 0.16.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Caesarean section	Not Serious	Not serious				Not Serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊕⊖⊖	LOW*						

Reference Luo, Mingjuan. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Associated Adverse Maternal and Fetal Outcomes: A Retrospective Case-Control Study. Gastroenterology research and practice. 2021.

***Since the majority of the included studies were observational studies the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

Endpoint "Perinatal Outcome-Adverse effects of medication"

- **Walker et al. 2020** analyzed intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICH) in 6 randomized controlled trials (RCTs) analyzing 991 participants. Because all included studies were RCTs, the certainty of evidence was graded as HIGH by default **(see table 7).**
    - The outcome 'Adverse effects of medication' was evaluated in the comparison to placebo, cholestyramine and dexamethasone.
    - Compared to placebo (RR 0.80 (0.56 to 1.14)) or dexamethasone (RR 0.77 (0.05 to 11.83)) no significant effect due to UDCA treatment can be observed.
    - One study (Kondrackiene et al., 2005) investigated UDCA treatment in comparison to cholestyramine treatment in 84 patients and found a beneficial effect for UDCA treatment (RR 0.04 (0.00 to 0.65)). The quality of evidence was downgraded two levels due to very serious imprecision due to wide confidence intervals and few events.

In summary, the evidence is uncertain for all comparisons due to wide confidence intervals, few event rates, limitations in study design and outcome assessment. Therefore, the quality of evidence for the outcome 'Adverse effects of medication' in the meta-analysis of Walker et al. 2020 was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 7: Summary of Findings Table PICO 15 AG 5: Perinatal Outcomes – Adverse effects of medication

Quality assessment							Effect				
No. of studies (patients)	**Study design#**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Events/Total – Control (Placebo)**	**Events/Total - UDCA**	**Relative effect (95% CI)**	**Quality**	**Importance**
Outcome: Adverse effects of medication - UDCA vs Placebo											
4 studies (824 participants)	RCT	Very serious[1]	Not Serious	Not Serious	Serious[3]	None	59/409	48/415	RR 0.80 (0.56 to 1.14)	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Adverse effects of medication - UDCA vs dexamethasone											
1 study (83 participants)	RCT	Serious[2]	Not Serious	Not Serious	Serious[3]	None	1/36	1/47	RR 0.77 (0.05 to 11.83)	LOW (⊕⊕⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Adverse effects of medication - UDCA vs Cholestyramine											
1 study (84 participants)	RCT	Not serious	Not serious	Not Serious	Very serious[4]	None	12/42	0/42	RR 0.04 (0.00 to 0.65)	LOW (⊕⊕⊖⊖)	CRITICAL

Meta-analysis: Walker, Kate F. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews. 7. 2020

Included primary studies:

- Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. BMJ 2012;344:e3799.
- Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszczak E, Dixon PH, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomized controlled trial. Lancet 2019;394(10201):849-60.
- Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. Hepatology 2005;42(6):1399-405

- Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernandez I, Sandoval L, Alumna R, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. Journal of Hepatology 1997;27(6):1022-8.

Included primary studies (Dexamethasone):

- Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. Hepatology 2005;42(6):1399-405.

Included primary studies (Cholesytramine):

- Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and Safety of Ursodeoxycholic Acid Versus Cholestyramine in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Gastroenterology 2005; 129: 894–901.

Footnotes:

***** The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

 # Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] We downgraded two levels for very serious limitations in study design, due to two RCTs not having adequate randomisation and a third RCT with high losses to follow-up.

[2] We downgraded one level for serious limitations in study design, due to RCT not having adequate randomization.

[3] We downgraded one level for serious imprecision, due to wide confidence intervals.

[4] We downgraded two levels for very serious imprecision, due to wide confidence intervals and only one study included with few events.

Abbreviations: CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; UDCA: ursodeoxycholic acid.

Endpoint "Perinatal outcome – Meconium-stained liquor"

- **Walker et al. 2020** analyzed intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICH) in eight randomized controlled trials (RCTs) analyzing 769 participants. Because all included studies were RCTs, the certainty of evidence was graded as HIGH by default **(see table 8).**
  - The outcome 'Meconium-stained liquor' was evaluated in comparison to placebo, SAMe and dexamethasone.
  - Compared to placebo (RR 0.63 (0.39 to 1.00)) and SAMe (RR 0.33 (0.20 to 0.56)) a trend towards a positive effect after UDCA treatment can be observed.
  - No significant effect can be observed in comparison to dexamethasone treatment (RR 1.06 (0.60 to 1.87)).
  - Downgrades were performed due to serious limitations regarding study design and outcome assessment as well as serious imprecision (wide confidence intervals).
- **Ovadia et al., 2021** analyzed intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICH) in 34 RCTs, Cohort and Case-Control studies including 6.974 participants (822 from RCTs). Because the majority of the included studies were observational, in the combined analysis the certainty of evidence was graded as LOW by default **(see table 9).** For RCT analysis only the certainty of evidence was graded as HIGH by default. 4.726 (67.8%) women took ursodeoxycholic acid and 2.248 (32.2%) did not take ursodeoxycholic acid.
  - Ovadia et al., 2022 summarized different comparison groups in her analyzation.
  - Women treated with UDCA had a lower odd of meconium-stained liquor (amniotic fluid; aOR: 0.69 (0.50-0.95)) than women not treated with UDCA; in RCTs only as well as observational studies and RCTs summarized.
  - We downgraded due to serious imprecision. No downgrades were performed due to risk of bias, indirectness or inconsistency.
- For RCT data both analyses included the study of Chappell et al., 2012 and Chappell et al., 2019 (PITCHES trial), overlapping in this part.

In summary, in both analysis UDCA showed a positive effect on the likelihoods of meconium-stained liquor. For Ovadia et al., 2021, we downgraded one level due to serious (unknown) imprecision. In Walker et al., 2020 we downgraded RCT analyses due to serious limitations in study design (Blinding) and outcome assessment and imprecision. Due to different study composition the quality of evidence ranges from MODERATE to VERY LOW.
Therefore, the overall quality of evidence for the outcome 'Meconium-stained liquor' in the meta-analysis of Walker et al. 2020 and Ovadia et al., 2022 was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 8: Summary of Findings Table PICO 15 AG 5: Perinatal Outcomes – Meconium-stained liquor

Quality assessment							Effect				
No. of studies (patients)	**Study design#**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Events/Total – Control (Placebo)**	**Events/Total - UDCA**	**Relative effect (95% CI)**	**Quality**	**Importance**
Outcome: Meconium-stained liquor - UDCA vs Placebo											
4 studies (510 participants)	RCT	Serious[1]	Not Serious	Not Serious	Serious[3]	None	94/453	61/457	RR 0.63 (0.39 to 1.00)	LOW (⊕⊕⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Meconium-stained liquor - UDCA vs SAMe											
3 studies (176 participants)	RCT	Serious[2]	Not Serious	Not Serious	Serious[3]	None	39/85	14/91	RR 0.33 (0.20 to 0.56)	LOW (⊕⊕⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Meconium-stained liquor - UDCA vs Dexamethasone											
1 study (83 participants)	RCT	Serious[4]	Not Serious	Not Serious	Serious[3]	None	13/36	18/47	RR 1.06 (0.60 to 1.87)	LOW (⊕⊕⊖⊖)	CRITICAL

Meta-analysis: Walker, Kate F. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews. 7. 2020

Included primary studies:

- Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. BMJ 2012;344:e3799.
- Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszczak E, Dixon PH, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomized controlled trial. Lancet 2019;394(10201):849-60.
- Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. Hepatology 2005;42(6):1399-405

- Liu Y, Qiao F, Liu H, Liu D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical Sciences 2006;26(3):350-2.

Included primary studies (SAMe):

- Binder, Tomás. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Journal of perinatal medicine. 34. . 2006
- Roncaglia, Nadia. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-l-methionine in the treatment of gestational cholestasis. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 111. 2004
- Zhang, L. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a multi-centered randomized controlled trial. European review for medical and pharmacological sciences. 19. 2015

Included primary studies (Dexamethasone):

- Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. Hepatology 2005;42(6):1399-405.

Footnotes:

***** The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

 # Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] We downgraded one level for serious limitations in study design, due to two RCTs not having adequate randomisation and a third RCT with high losses to follow-up.

[2] We downgraded risk of bias one levels for serious limitations in outcome assessment.

[3] We downgraded one level for serious imprecision, due to wide confidence intervals.

[4] We downgraded one level for serious limitations in study design, due to RCT not having adequate randomization.

Abbreviations: CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; UDCA: ursodeoxycholic acid.

Table 9: Summary of Findings Table PICO 15 AG 5: Perinatal Outcome – Meconium-stained liquor

Quality assessment							Effect				
No. of studies (patients)	**Study design#**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Assumed risk – No UDCA**	**Correspondig risk - UDCA**	**aOR (95% CI)**	**Quality**	**Importance**
Outcome: Meconium-stained liquor - UDCA vs no UDCA All studies (all participants)											
34 studies (6.681 fetuses)	RCT & Observational	Not serious	Not Serious	Not Serious	Serious [1]	None	304/1987 (15.3%)	703/4694 (15.0%)	0.69 (0.50-0.95)	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Meconium-stained liquor - UDCA vs no UDCA RCTs (all participants)											
4 studies (861 fetuses)	RCT	Not serious	Not Serious	Not Serious	Serious [1]	None	85/425 (20.0%)	55/436 (12.6%)	0.51 (0.34-0.77)	MODERATE (⊕⊕⊕⊖)	CRITICAL
Outcome: Meconium-stained liquor - UDCA vs no UDCA All studies (only singleton pregnancies)											
34 studies (5120 fetuses)	RCT & Observational	Not serious	Not Serious	Not Serious	Serious [1]	None	266/1760 (15.1%)	499/3360 (14.9%)	0.58 (0.41 – 0.83)	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Meconium-stained liquor - UDCA vs no UDCA RCTs (only singleton pregnancies)											
4 studies (750 fetuses)	RCT	Not serious	Not Serious	Not Serious	Serious [1]	None	72/365 (19.7%)	48/385 (12.5%)	0.54 (0.36-0.81)	MODERATE (⊕⊕⊕⊖)	CRITICAL

Meta-analysis: Ovadia, Caroline. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and individual participant data meta-analysis. The lancet. Gastroenterology & hepatology. 6. 2021

Included primary studies (RCTs)

- Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. BMJ 2012;344:e3799.

- Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszczak E, Dixon PH, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomized controlled trial. Lancet 2019;394(10201):849-60.
- Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-l-methionine in the treatment of gestational cholestasis. Br J Obstet Gynaecol 2004; 111: 17–21.
- Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and Safety of Ursodeoxycholic Acid Versus Cholestyramine in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Gastroenterology 2005; 129: 894–901.

Included primary studies (Stillbirth, observational studies):

- Alessandrelli F, Azzaroli F, Feletti V, et al. A retrospective study on intrahepatic cholestasis of pregnancy: markers of premature delivery. Dig Liver Dis 2009; 41: S106–S107.
- Batsry L, Zloto K, Kalter A, Baum M, Mazaki-Tovi S, Yinon Y. Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin versus singleton pregnancies: is plurality associated with adverse outcomes? Arch Gynecol Obstet 2019; 300: 881–887.
- Broom K, Kane S. The Incidence, Management and Outcomes of Obstetric Cholestasis at the Royal Women's Hospital Victoria – A Retrospective Study. ANZJOG 2016; 56(suppl1): 10.
- Brouwers L, Koster M, Page-Christiaens G, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. Am J Obstet Gynecol 2015; 212: 100.e1–100.e7.
- Casagrandi D, Maksym K, Tetteh A, Sarquis R, Attilakos G. Diagnostic pathway, management and outcomes of women with obstetric cholestasis at UCLH. Br J Obstet Gynaecol 2017; 124(S2): P.MM.85.
- Estiú MC, Frailuna MA, Otero C, et al. Relationship between early onset severe intrahepatic cholestasis of pregnancy and higher risk of meconium-stained fluid. PLoS One 2017; 12
- Gardiner FW, Mccuaig R, Arthur C, et al. The prevalence and pregnancy outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A retrospective clinical audit review. Obstet Med 2019; 12: 123–128.
- Kenyon A, Piercy C, Girling C, Williamson C, Tribe RM, Shennan A. Pruritus may precede abnormal liver function tests in pregnant women with obstetric cholestasis: A longitudinal analysis. Br J Obstet Gynaecol 2001; 108: 1190–1192.
- Kohari KS, Carroll R, Capogna S, Ditchik A, Fox NS, Ferrara LA. Outcome after implementation of a modern management strategy for intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Matern Neonatal Med 2017; 30: 1342–1346.
- Lee R, Kwok K, Ingles S, et al. Association of bile acid concentrations with adverse pregnancy outcome in an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2007; 197: S93.
- Liu X, Landon MB, Chen Y, Cheng W. Perinatal outcomes with intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. J Matern Neonatal Med 2016; 29: 2176–2181.
- Marathe JA, Lim WH, Metz MP, Scheil W, Dekker GA, Hague WM. A retrospective cohort review of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a South Australian population. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2017; 218: 33–38.

- Rook M, Vargas J, Caughey A, Bacchetti P, Rosenthal P, Bull L. Fetal Outcomes in Pregnancies Complicated by Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in a Northern California Cohort. PLoS One 2012; 7: 3–8.
- Shan D, Hu Y, Qiu P, et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in Women With Twin Pregnancy. Twin Res Hum Genet 2016; 19: 697–707.
- Turro E, Astle WJ, Megy K et al. Whole-genome sequencing of patients with rare diseases in a national health system. Nature 2020; 583: 96-102.
- UK unpublished
- UK unpublished
- Italy unpublished

Case control:

- Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: A prospective population-based case-control study. Hepatology 2014; 59: 1482–1491.
- Grymowicz M, Czajkowski K, Smolarczyk R. Pregnancy course in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy treated with very low doses of ursodeoxycholic acid. Scand J Gastroenterol 2016; 51: 78–85.
- Wong LFA, Shallow H, O'Connell MP. Comparative study on the outcome of obstetric cholestasis. J Matern Neonatal Med 2008; 21: 327–330

Footnotes:

[#] Because the majority of the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] We downgraded one level for serious imprecision. No forest plot or individual data provided by which imprecision could be estimated. Compared to other analysis from this group as well as the analysis from Walker et al., 2020 (analysis similar studies) serious imprecision is reasonable.

Abbreviations: CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; UDCA: ursodeoxycholic acid.

Endpoint "Perinatal Outcome – Total preterm birth at less than 37 weeks"

- **Walker et al. 2020** analyzed intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICH) in eight randomized controlled trials (RCTs) analyzing 1136 participants. Because all included studies were RCTs, the certainty of evidence was graded as HIGH by default **(see table 10).**
  - The outcome 'Total preterm birth at less than 37 weeks' was evaluated in comparison to placebo, SAMe, dexamethasone or cholestyramine.
  - Compared to Placebo resp. SAMe UDCA showed a decreased rate of preterm birth before 37 weeks (RR 0.60 (0.37 to 0.97) resp. RR 0.54 (0.35 to 0.81) each 3 studies, low certainty of evidence).
  - No significant effect can be observed for UDCA compared to dexamethasone (RR 0.87 (0.44 to 1.71), one study, very low certainty).
  - Comparison to cholestyramine reveals a 'significant' effect (RR 0.60 (0.15 to 2.35)). However, this effect is based on only one study including 42 patients per group (very low quality of evidence) and should be interpreted with care.
- **Ovadia et al., 2021** analyzed intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICH) in 34 RCTs, Cohort and Case-Control studies including 6.974 participants (822 from RCTs). Because the majority of the included studies were observational, in the combined analysis the certainty of evidence was graded as LOW by default **(see table 11).** For RCT analysis only the certainty of evidence was graded as HIGH by default. 4.726 (67.8%) women took ursodeoxycholic acid and 2.248 (32.2%) did not take ursodeoxycholic acid.
  - Ovadia et al., 2022 summarized different comparison groups in her analyzation.
  - Adjusted analysis of the entire dataset revealed that UDCA treatment was associated with a reduced risk of spontaneous preterm birth (aOR: 0.55 (0.35–0.88)), in contrast to the unadjusted comparisons, in which this reduction was not evident.
  - UDCA treatment was also associated with a reduced risk of total preterm birth for women with singleton and multifetal pregnancies in RCTs (singleton: aOR: 0.51 (0.33–0.79), multi: aOR: 0.61 (0.40–0.92)) and when considering only singleton pregnancies for all studies (aOR: 0.69 (0.48–0.98), adjusting for the main confounders.
  - A survival analysis of women with singleton pregnancies in RCTs showed that the risk of spontaneous preterm birth was lower for women treated with UDCA than for women not treated with UDCA (HR 0.49 (95% CI 0.27–0.88); p=0.017).
  - When the impact of UDCA treatment was compared in women with different peak bile acid concentrations at baseline, UDCA treatment was significantly associated with a reduced risk of spontaneous preterm birth only in those with <u>serum bile acid concentrations between 40 µmol/L and 100 µmol/L</u>
    - <40 µmol/L: HR 0.60 (95% CI 0.26–1.38); p=0.23
    - 40-100 µmol/L: HR 0.35 (95% CI 0.12–0.99); p=0.048
    - ≥ 100 µmol/L: HR 0.49 (95% CI 0.12–2.04); p=0.33,
      although interaction testing between the groups was not significant (p=0·67).
  - Overall, peak bile acid concentration at baseline was associated with spontaneous preterm birth:
    - 40-100 µmol/L: HR 3.46 (95% CI 1.84–6.49); p<0.001
    - ≥ 100 µmol/L: HR 5.53 (95% CI 2.53–12.07); p<0.001.
- For RCT data both analyses included the study of Chappell et al., 2012 and Chappell et al., 2019 (PITCHES trial), overlapping in this part.

In summary, in both analysis there might be a trend towards a protective effect of UDCA on preterm birth rate. However, the certainty of evidence is LOW/VERY LOW due to wide confidence intervals, no consistent directions of CI and limitations in study design and outcome assessment.

Subgroup-analysis – separating the comparison group from different strategies (Placebo, SAMe, Cholestyramine, low quality studies) or including observational studies, doesn't change the evaluated effect in major points.
Therefore, the quality of evidence for the outcome 'Preterm birth <37 weeks' in the meta-analysis of Walker et al. 2020 and Ovadia et al., 2022 was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Individual studies:

- **Luo et al. 2021** analyzed intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICH) in a retrospective case-control study analyzing 4.287 women with ICP and 570 women without ICP. From those 114 women with ICP were matched each to five women without ICP (total 570). In the study group 'Women with ICP' 73 participants were treated with UDCA and 41 participants were not treated with UDCA (not detailed any further). Because all included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default **(see table 12).**
    - The analysis of Luo et al., 2021 found a significant reduction in the rate of preterm birth after UDCA treatment in the investigated cohort (OR: 0.08 (0.01-0.70), p= 0.02. aOR: 0.10 (0.01-0.90), p= 0.04).
    - We downgraded one level due to serious imprecision (few events analyzed).
    - No downgrades were performed due to inconsistency, imprecision, indirectness, or risk of bias.
    - Consequently, we rated the quality of the evidence for the individual studies as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

The case-control study of Luo et al., 2021 showed a more distinct protective effect for UDCA and preterm rate than the SR/META. Including more studies and more participants the focus is on the SR and META showing a less clear effect. The evidence is uncertain for all comparisons due to wide confidence intervals, not consistent effect directions and limitations in study design and outcome assessment. Therefore, following the approach of the GRADE Working Group the overall quality of evidence for the outcome 'total preterm birth at less than 37 weeks' was rated as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 10: Summary of Findings Table PICO 15 AG 5: Perinatal Outcomes – Total preterm birth at less than 37 weeks

Quality assessment							Effect				
No. of studies (patients)	**Study design#**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Events/Total – Control (Placebo)**	**Events/Total - UDCA**	**Relative effect (95% CI)**	**Quality**	**Importance**
Outcome: Total preterm birth at less than 37 weeks - UDCA vs Placebo											

3 studies (819 participants)	RCT	Serious[1]	Not Serious	Not Serious	Serious[2]	None	104/407	72/412	RR 0.60 (0.37 to 0.97)	LOW (⊕⊕⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Total preterm birth at less than 37 weeks - UDCA vs SAMe											
3 studies (150 participants)	RCT	Serious[3]	Not Serious	Not Serious	Serious[2]	None	37/73	21/77	RR 0.54 (0.35 to 0.81)	LOW (⊕⊕⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Total preterm birth at less than 37 weeks - UDCA vs Dexamethasone											
1 study (83 participants)	RCT	Serious[4]	Not Serious	Not Serious	Serious[3]	None	11/36	12/47	RR 0.87 (0.44 to 1.71)	LOW (⊕⊕⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Total preterm birth at less than 37 weeks - UDCA vs Cholestyramine											
1 study (84 participants)	RCT	Not serious	Serious[5]	Not Serious	Very serious[6]	None	5/42	3/42	RR 0.60 (0.15 to 2.35)	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)	CRITICAL

Meta-analysis: Walker, Kate F. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews. 7. 2020

Included primary studies:

- Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. BMJ 2012;344:e3799.
- Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszczak E, Dixon PH, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomized controlled trial. Lancet 2019;394(10201):849-60.
- Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. Hepatology 2005;42(6):1399-405
- Liu Y, Qiao F, Liu H, Liu D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical Sciences 2006;26(3):350-2.

Included primary studies (SAMe):

- Binder, Tomás. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Journal of perinatal medicine. 34. . 2006

- Roncaglia, Nadia. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-l-methionine in the treatment of gestational cholestasis. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 111. 2004
- Zhang, L. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a multi-centered randomized controlled trial. European review for medical and pharmacological sciences. 19. . 2015

Included primary studies (Dexamethasone):

- Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. Hepatology 2005;42(6):1399-405.

Included primary studies (Cholesytramine):

- Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and Safety of Ursodeoxycholic Acid Versus Cholestyramine in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Gastroenterology 2005; 129: 894–901.

Footnotes:
***** The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).
**** GRADE evaluation was adopted from the authors of the review!**
[#] Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
[1] We downgraded one level for serious limitations in study design, due to high losses to follow-up.
[2] We downgraded one level for serious imprecision, due to wide confidence intervals.
[3] We downgraded risk of bias two levels for serious limitations in outcome assessment.
[4] We downgraded one level for serious limitations in study design, due to RCT not having adequate randomization.
[5] We downgraded one level for serious inconsistency, due to not consistent effect directions.
[6] We downgraded two levels for very serious imprecision, due to wide confidence intervals and only one study included with few events.

Abbreviations: CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; UDCA: ursodeoxycholic acid.

Table 11: Summary of Findings Table PICO 15 AG 5: Perinatal Outcome – Total preterm birth at less than 37 weeks

Quality assessment	Effect		

No. of studies (patients)	Study design[#]	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Assumed risk – No UDCA	Corresponding risk - UDCA	aOR (95% CI)	Quality	Importance
Outcome: Total preterm birth <37 weeks- UDCA vs no UDCA All studies (all participants)											
34 studies (7.495 fetuses)	RCT & Observational	Not serious	Very Serious[1]	Not Serious	Serious[2]	None	508/2208 (23.0%)	2476/5287 (46.8%)	1.30 (0.87–1.94)	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Total preterm birth <37 weeks - UDCA vs no UDCA RCTs (all participants)											
4 studies (866 fetuses)	RCT	Not serious	Serious[3]	Not Serious	Serious[2]	None	106/428 (24.8%)	75/438 (17.1%)	0.61 (0.40–0.92)	LOW (⊕⊕⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Total preterm birth <37 weeks - UDCA vs no UDCA All studies (only singleton pregnancies)											
34 studies (5.807 fetuses)	RCT & Observational	Not serious	Serious[3]	Not Serious	Serious[2]	None	347/1952 (17.8%)	1258/3855 (32.6%)	0.69 (0.48–0.98)	LOW (⊕⊕⊖⊖)	CRITICAL
Outcome: Total preterm birth <37 weeks - UDCA vs no UDCA RCTs (only singleton pregnancies)											
4 studies (753 fetuses)	RCT	Not serious	Serious[3]	Not Serious	Serious[2]	None	66/366 (18.0%)	42/387 (10.9%)	0.51 (0.33–0.79)	LOW (⊕⊕⊖⊖)	CRITICAL

Meta-analysis: Ovadia, Caroline. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and individual participant data meta-analysis. The lancet. Gastroenterology & hepatology. 6. 2021

Included primary studies (RCTs)

- Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. BMJ 2012;344:e3799.
- Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszczak E, Dixon PH, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomized controlled trial. Lancet 2019;394(10201):849-60.
- Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-l-methionine in the treatment of gestational cholestasis. Br J Obstet Gynaecol 2004; 111: 17–21.
- Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and Safety of Ursodeoxycholic Acid Versus Cholestyramine in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Gastroenterology 2005; 129: 894–901.

Included primary studies (Stillbirth, observational studies):

- Alessandrelli F, Azzaroli F, Feletti V, et al. A retrospective study on intrahepatic cholestasis of pregnancy: markers of premature delivery. Dig Liver Dis 2009; 41: S106–S107.
- Batsry L, Zloto K, Kalter A, Baum M, Mazaki-Tovi S, Yinon Y. Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin versus singleton pregnancies: is plurality associated with adverse outcomes? Arch Gynecol Obstet 2019; 300: 881–887.
- Broom K, Kane S. The Incidence, Management and Outcomes of Obstetric Cholestasis at the Royal Women's Hospital Victoria – A Retrospective Study. ANZJOG 2016; 56(suppl1): 10.
- Brouwers L, Koster M, Page-Christiaens G, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. Am J Obstet Gynecol 2015; 212: 100.e1–100.e7.
- Casagrandi D, Maksym K, Tetteh A, Sarquis R, Attilakos G. Diagnostic pathway, management and outcomes of women with obstetric cholestasis at UCLH. Br J Obstet Gynaecol 2017; 124(S2): P.MM.85.
- Estiú MC, Frailuna MA, Otero C, et al. Relationship between early onset severe intrahepatic cholestasis of pregnancy and higher risk of meconium-stained fluid. PLoS One 2017; 12
- Gardiner FW, Mccuaig R, Arthur C, et al. The prevalence and pregnancy outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A retrospective clinical audit review. Obstet Med 2019; 12: 123–128.
- Kenyon A, Piercy C, Girling C, Williamson C, Tribe RM, Shennan A. Pruritus may precede abnormal liver function tests in pregnant women with obstetric cholestasis: A longitudinal analysis. Br J Obstet Gynaecol 2001; 108: 1190–1192.
- Kohari KS, Carroll R, Capogna S, Ditchik A, Fox NS, Ferrara LA. Outcome after implementation of a modern management strategy for intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Matern Neonatal Med 2017; 30: 1342–1346.
- Lee R, Kwok K, Ingles S, et al. Association of bile acid concentrations with adverse pregnancy outcome in an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2007; 197: S93.
- Liu X, Landon MB, Chen Y, Cheng W. Perinatal outcomes with intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. J Matern Neonatal Med 2016; 29: 2176–2181.
- Marathe JA, Lim WH, Metz MP, Scheil W, Dekker GA, Hague WM. A retrospective cohort review of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a South Australian population. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2017; 218: 33–38.
- Rook M, Vargas J, Caughey A, Bacchetti P, Rosenthal P, Bull L. Fetal Outcomes in Pregnancies Complicated by Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in a Northern California Cohort. PLoS One 2012; 7: 3–8.
- Shan D, Hu Y, Qiu P, et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in Women With Twin Pregnancy. Twin Res Hum Genet 2016; 19: 697–707.
- Turro E, Astle WJ, Megy K et al. Whole-genome sequencing of patients with rare diseases in a national health system. Nature 2020; 583: 96-102.
- UK unpublished
- UK unpublished
- Italy unpublished

Case control:

- Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: A prospective population-based case-control study. Hepatology 2014; 59: 1482–1491.
- Grymowicz M, Czajkowski K, Smolarczyk R. Pregnancy course in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy treated with very low doses of ursodeoxycholic acid. Scand J Gastroenterol 2016; 51: 78–85.

- Wong LFA, Shallow H, O'Connell MP. Comparative study on the outcome of obstetric cholestasis. J Matern Neonatal Med 2008; 21: 327–330

Footnotes:
[#] Because the majority of the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
[1] We downgraded two level for very serious inconsistency (direction of effect not consistent, point estimates vary widely).
[2] We downgraded one level for serious imprecision, due to wide confidence intervals.
[3] We downgraded one level for serious inconsistency, because point estimates vary widely.
Abbreviations: CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; UDCA: ursodeoxycholic acid.

Table 12: Narrative Summary of Findings PICO 15 AG 5: Perinatal outcomes – Preterm birth (Individual studies)

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Luo et al., 2021	Not Serious NOS 7/9	Women with ICP from Hong Kong - China Controls: Women wo ICP	UDCA treatment	No UDCA treatment	Preterm birth	Not Serious	UDCA: 1/73 (1.37%), Non-UDCA: 6/41 (14.63%)	OR: 0.08 (0.01-0.70), p= 0.02. aOR: 0.10 (0.01-0.90), p= 0.04.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Preterm birth <37 weeks	Not Serious	Not serious				Not Serious	[1]Serious	None
GRADE	⨁⊖⊖⊖	VERY LOW*						

Reference Luo, Mingjuan. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Associated Adverse Maternal and Fetal Outcomes: A Retrospective Case-Control Study. Gastroenterology research and practice. 2021.

***Since the majority of the included studies were observational studies the certainty of the evidence was graded as low for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
1 – We downgraded one level due to serious imprecision as only few events could be analyzed.

PICO 16: AG 4

Population: Patients with GCS # Alagille, PFIC, Bile acid synthesis defects
Intervention: Diagnostic evaluation with Elastography #Shearwave Elastography, Fibroscan, transient elastography
Comparison: Transaminases or other non-invasive fibrosis measurements
Outcome: Diagnostic accuracy in the detection of fibrosis or cirrhosis

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed one cohort study by **Shneider et al. 2020.**
In addition, three studies were submitted by guideline expert working members: a cross-sectional study by **Shiau et al. 2020** and two cohort studies by **De Vries et al. 2020** and **Smyk et al. 2020.**

The following studies are included in the narrative GRADE assessment:
De Vries et al. 2020 investigates 67 adult ABCB4 patients, which were analyzed using abdominal ultrasound and liver elastography in a cohort study setting, which represents direct evidence for the PICO question.
Shiau et al. 2020 compares different markers for fibrosis prediction such as APRI, FIB-4 and conjugated bilirubin in 64 children with ALGS or PFIC, in a cross-sectional- study setting, which represents indirect evidence for the PICO question, as the intervention of elastography is not investigated.
Shneider et al. 2020 investigates transient elastography in 458 infants with cholestasis, biliary atresia, ALGS or A1ATD, which represents indirect evidence for the PICO question, as comparison is not investigated, and the population is mixed.
Smyk et al. 2020 compares transient elastography with ABCB4 genotyping and genetic association in 712 infants with consequence of chronic liver disease (CLD), which represents indirect evidence for the PICO question, as comparison is not investigated.

Since the majority of the included studies does not directly compare elastography with transaminases or other non-invasive fibrosis measurements, and as the population is not the population of interest or the outcome of interest is not provided in same studies we consider the available literature as indirect to the PICO question.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Diagnostic accuracy in the detection of fibrosis or cirrhosis

- **De Vries et al. 2020** investigates 67 adult ABCB4 patients, which were analyzed using histopathology, abdominal ultrasound and liver elastography in a cohort study setting, regarding the endpoint of fibrosis using fibrosis score.
- **Shiau et al. 2020** compares different markers for fibrosis prediction such as aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI), FIB-4 and conjugated bilirubin in 64 children with ALGS or PFICs in a cross-sectional study setting, and distinguish between non-severe (F0-F2) and severe (F3-F4) fibrosis as endpoints.
- **Shneider et al. 2020** investigates transient elastography in 458 infants with cholestasis, biliary atresia, ALGS or A1ATD, which represents indirect evidence for the PICO question regarding the endpoint of liver stiffness measurement (LSM).
- **Smyk et al. 2020** compares transient elastography with ABCB4 genotyping and genetic association in 712 adult patients with consequence of chronic liver disease (CLD), regarding the endpoint of liver stiffness measurement.
- Because the included studies are observational studies or cross-sectional studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 1**).
- As specified in the SoF **table 1**, the cross-sectional study by **Shiau et al. 2020** reported that 10/24 (41.7%) of the included PFIC patients were staged as F3-F4 at the final biopsy.
  There was no difference in age at time of biopsy (years) between F3-F4 and F0-F2 (2.2 vs. 1.6; P = 0.682).
  PFIC with F3-F4 had lower conjugated bilirubin levels (0.8 vs. 3.4; P = 0.011) and higher APRI (2.0 vs. 0.8; P = 0.053).
  The AUC of log-transformed APRI and FIB-4 to distinguish F3-F4 in PFIC was 0.74 (P = 0.039) and 0.65 (P = 0.218), respectively.
  An APRI greater than 0.99 demonstrated a sensitivity (95% CI) of 80% (0.44, 0.98) and specificity of 64.29% (0.35, 0.87) in PFIC.
  In PFIC, a 50% increase in APRI was not statistically associated with higher odds of F3-F4. Log-transformed conjugated bilirubin (AUC = 0.26 P = 0.115) was also unable to distinguish F3-F4 in participants with PFIC. ALGS results see table 1.
- The cohort study by **De Vries et al. 2020** reported that 53% of the patients had a (histopathological) fibrosis score of 0 and 27% had a score of 1; thus, 80% did not show advanced fibrosis (compatible with elastography).
- The cohort study by **Shneider et al. 2020** reported that the proportion of valid scans by age was 62.3% (95% CI, 49.2%-75.3%), 80.5% (95% CI, 73.4%-87.7%), 85.8% (95% CI, 80.6%-91.0%), and 88.2% (95% CI, 83.7%-92.6%) for <2, 2-5, 5-10, and 10+ years of age, respectively.
  The authors report a positive correlation between LSM and total bilirubin (TB), international normalized ratio (INR), aspartate aminotransferase (AST), alanine transaminase (ALT), gamma-glutamyl transferase (GGT), gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR), pediatric end-stage liver disease (PELD) score, aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI), and spleen size and a negative correlation with albumin and platelet count.
  Similar correlations existed for A1ATD (except AST, ALT, and albumin) and for ALGS (except for INR, GGT, GPR, and ALT).
- The cohort study by **Smyk et al. 2020** reported a median LSM of 6.7 kPa (2.2 - 75.0 kPa), and the majority (n=486) below 9.1 kPa. The proposed new cut-off value for clinically significant liver fibrosis (LSM ≥ 9.1 kPa), was detected in 226 (32%) individuals, of whom 156 (22%) presented with LSM ≥ 13 kPa, indicating cirrhosis.
- <u>In conclusion, the results of the included studies are very difficult to compare since no two studies investigate the same set of intervention, comparison and outcome. As a consequence, no uniform conclusion can be drawn from the available studies and instead each study should be considered on its own.</u>
- We downgraded due to serious indirectness, because three out of four studies (Shiau et al. 2020, Shneider et al. 2020, Smyk et al. 2020) did not directly compare elastography with transaminases or other non-invasive fibrosis measurements regarding diagnostic accuracy.
- We did not downgrade due to serious risk of bias, although we considered two out of four studies (De Vries et al. 2020, Shneider et al. 2020,) to be of high risk of bias.

- No downgrades were performed due to risk of bias, inconsistency or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Diagnostic accuracy in the detection of fibrosis or cirrhosis" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 16: Elastography vs. Transaminases or other non-invasive fibrosis measurements: Diagnostic accuracy

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
De Vries et al. 2020	Serious [1]	67 adult ABCB4 patients	Histo-pathology	abdominal ultrasound liver elastography	Fibrosis score	Not serious	Not serious	53% of the patients had a fibrosis score of 0 and 27% had a score of 1; thus, 80% did not show advanced fibrosis (compatible with elastography).
Shiau et al. 2020	Not serious	24 children with PFIC	aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI), FIB-4 and conjugated bilirubin	Each other	non-severe (F0-F2) and severe (F3-F4) fibrosis	Serious[2]	Not serious	"10/24 (41.7%) participants with PFIC were staged as F3-F4 at final biopsy. Among PFIC, there was no difference in age at time of biopsy (years) between F3-F4 and F0-F2 (2.2 vs. 1.6; P = 0.682). PFIC with F3-F4 had lower conjugated bilirubin levels (0.8 vs. 3.4; P = 0.011) and higher APRI (2.0 vs. 0.8; P = 0.053). The AUC of log-transformed APRI and FIB-4 to distinguish F3-F4 in PFIC was 0.74 (P = 0.039) and 0.65 (P = 0.218), respectively. An APRI greater than 0.99 demonstrated a sensitivity (95% CI) of 80% (0.44, 0.98) and specificity of 64.29% (0.35, 0.87) in PFIC. In PFIC, a 50% increase in APRI was not statistically associated with higher odds of F3-F4. Log-transformed conjugated bilirubin (AUC = 0.26 P = 0.115) was also unable to distinguish F3-F4 in participants with PFIC."
Shiau et al. 2020	Not serious	40 children with ALGS	aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI), FIB-4 and conjugated bilirubin	Each other	non-severe (F0-F2) and severe (F3-F4) fibrosis	Serious[2]	Not serious	"13/40 (32.5%) participants with ALGS were staged as F3-F4 at final biopsy. Among ALGS, there was no difference in age (years) at time of biopsy between F3-F4 and F0-F2 (3.5 vs. 1.6; P = 0.319). There were also no differences in AST, ALT, platelets, conjugated bilirubin, or GPR between those with F3-F4 versus F0-F2. However, ALGS with F3-F4 had higher APRI (3 vs. 1.7; P = 0.029) but not FIB-4 (0.3 vs. 0.1; P = 0.076). The AUC of log-transformed APRI and FIB-4 to distinguish F3-F4 in ALGS was 0.72 (P = 0.012) and 0.68 (P = 0.039), respectively. An APRI greater than 2.97 demonstrated a sensitivity (95% confidence interval [CI]) of 61.54% (0.32, 0.86) and specificity of 81.48% (0.62, 0.94) in ALGS. With a 50% increase in APRI, the odds of F3-F4 were 1.31-fold higher (95% CI: 1.04, 1.65; P = 0.023) in ALGS. Log-transformed

								conjugated bilirubin (AUC = 0.69; P = 0.121) was unable to distinguish F3-F4 in participants with ALGS."
Shiau et al. 2020	Not serious	64 children with ALGS and PFIC	aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI), FIB-4 and conjugated bilirubin	Each other	Longitudinal analysis of fibrosis in all participants (ALGS and PFIC)	Serious[2]	Not serious	"A linear mixed model demonstrated that in 1 year, there was a 10% increase in APRI (95% CI = 3.75, 16.57; P = 0.001) and a 60.2% increase in FIB-4 (40.79, 82.21; P < 0.001). Using logistic regression, participants who exceeded these percentage changes of APRI and FIB-4 in 1 year, increased their odds of F3-F4 by 1.14-fold (P < 0.001) and 1.01-fold (P = 0.242), respectively."
Shneider et al. 2020	Serious [1]	550 infants with cholestasis, biliary atresia, ALGS or A1ATD	transient elastography	-	Liver stiffness measurement	Serious[2]	Not serious	"The proportion of valid scans by age was 62.3% (95% CI, 49.2%-75.3%), 80.5% (95% CI, 73.4%-87.7%), 85.8% (95% CI, 80.6%-91.0%), and 88.2% (95% CI, 83.7%-92.6%) for <2, 2-5, 5-10, and 10+ years of age, respectively. Correlation of LSM with biochemical characteristics Each parameter was examined for its correlation with LSM in the context of the three diseases. In **BA**, there was a positive correlation between LSM and TB, INR, AST, ALT, GGT, GPR, PELD score, APRI, and spleen size and a negative correlation with albumin and platelet count. The negative relationship between platelet count and LSM in BA persisted even with platelet counts in the "normal" range (i.e., >150,000; P = 0.025). Similar correlations existed for **A1ATD** (except AST, ALT, and albumin) and for **ALGS** (except for INR, GGT, GPR, and ALT)."
Smyk et al. 2020	Not serious	in 712 adults with consequence of chronic liver disease (CLD)	Transient elastography	ABCB4 genotyping and genetic association	Liver stiffness measurement	Serious[2]	Not serious	"Analysis of the TE results in our study cohort revealed a median LSM of 6.7 kPa (2.2 - 75.0 kPa). LSM in the majority (N = 486) of examined patients was below 9.1 kPa. LSM ≥ 9.1 kPa, the proposed new cut-off value for clinically significant liver fibrosis, was detected in 226 (32%) individuals, of whom 156 (22%) presented with LSM ≥ 13 kPa, indicating cirrhosis."
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**

Diagnostic accuracy	Not serious	Not serious	Serious[2]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*			

References:

- **de Vries E, et al. Carriers of ABCB4 gene variants show a mild clinical course, but impaired quality of life and limited risk for cholangiocarcinoma. Liver Int 2020 Dec;40(12):3042-3050.**
- **Shiau H, et al. Biopsy Validated Study of Biomarkers for Liver Fibrosis and Transplant Prediction in Inherited Cholestasis. Hepatol Commun 2020 Aug 1;4(10):1516-1526.**
- **Shneider BL, et al. Nonfasted Liver Stiffness Correlates with Liver Disease Parameters and Portal Hypertension in Pediatric Cholestatic Liver Disease. Hepatol Commun 2020 Nov; 4(11): 1694–1707.**
- **Smyk W, et al. Genetic variant c.711A>T in the hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4 is associated with significant liver fibrosis. J Physiol Pharmacol 2020 Jun;71(3).**

Footnotes:

***Since the included studies are cohort are or cross-sectional studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 Two studies were considered to be at high risk of bias due to 0 stars in comparability domain of the Newcastle-Ottawa Scale for Cohort studies (De Vries et al. 2020, Shneider et al. 2020)
2 Three studies were considered to provide indirect evidence, since they do not exactly match the PICO questions.
3 We did not downgrade due to serious risk of bias, although we considered two out of four studies (De Vries et al. 2020, Shneider et al. 2020,) to be of high risk of bias.
4 We downgraded once due to serious indirectness, because three out of four studies (Shiau et al. 2020, Shneider et al. 2020, Smyk et al. 2020) did not directly compare elastography with transaminases or other non-invasive fibrosis measurements regarding diagnostic accuracy.

Endpoint: Quality of life

- **De Vries et al. 2020** investigates 48 adult ABCB4 patients, which were analyzed using abdominal ultrasound and liver elastography in a cohort study setting, regarding the endpoint of quality of life.
- Because the included study is an observational study the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 2**).
- As specified in the SoF **table 2**, the cohort study by **De Vries et al. 2020** reported that none of the short form 36 (SF-36) domains showed a correlation with gender, age, phenotype of disease, US characteristics, current UDCA treatment, liver stiffness or cholecystectomy.
- We downgraded once due to serious risk of bias in the included study by de Vries et al. 2020.
- No downgrades were performed due to indirectness, inconsistency or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Quality of life" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 16: Elastography vs. Transaminases or other non-invasive fibrosis measurements: Quality of life

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
De Vries et al. 2020	Serious [1]	48 adult ABCB4 patients	abdominal ultrasound	liver elastography	Quality of life SF-36	Not serious	Not serious	None of the SF-36 domains showed a correlation with gender, age, phenotype of disease, US characteristics, current UDCA treatment, liver stiffness or cholecystectomy.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Quality of life	Serious [2]	Not serious				Not serious	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **de Vries E, et al. Carriers of ABCB4 gene variants show a mild clinical course, but impaired quality of life and limited risk for cholangiocarcinoma. Liver Int 2020 Dec;40(12):3042-3050.**

Footnotes:
***Since the included studies are cohort or cross-sectional studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
1 The included study (de Vries et al 2020) was considered to be at high risk of bias due to 0 stars in the comparability domain of the Newcastle-Ottawa scale.
2 We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in the included study.

PICO 17: AG 5

Population: Patients with indication for surgical biliary diversion
Intervention: Nasobiliary tube prior to surgery
Comparison: No nasobiliary tube prior to surgery
Outcome: Is the effect of a nasobiliary tube predictive for the effect of surgical biliary diversion?

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed 2 studies for this PICO question, one case-control study by **Liu et al 2020** and a case series by **Jannone et al 2020**.

The following studies in narrative GRADE assessment:
Jannone et al 2020 investigates transient nasobiliary drainage (NBD) prior to partial internal biliary drainage (PIBD) in a case series of 3 PFIC2 patients, which represents indirect evidence for the PICO question, as the article lacks direct comparison of no NBD before PIBD.
Liu et al 2020 compares partial internal biliary drainage (PIBD) pre vs. post treatment in 11 PFIC2 (of which 8 controls) and compare them to 40 age-matched healthy controls, in a case-control study setting, which represents indirect evidence for the PICO question, as the intervention of nasobiliary drainage is not available.
Since none of the included studies directly compares nasobiliary tube prior to surgery with no nasobiliary tube prior to surgery we consider the available literature as indirect to the PICO question.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Pruritus

- **Jannone et al 2020** investigates transient nasobiliary drainage (NBD) prior to partial internal biliary drainage (PIBD) in a case series of 3 PFIC2 patients regarding the endpoint of pruritus.
- Because the included studies are from observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 1**).
- As specified in the SoF **table 1**, the case series by **Jannone et al 2020** reported that two patients repeatedly responded to NBD and presented with complete pruritus resolution after subsequent PIBD. NBD failed technically in the third patient, and PIBD was partially successful.
- In conclusion, all of the included studies report favorable effects of nasobiliary drainage prior to PIBD in PFIC patients regarding pruritus resolvement, however the overall number of cases is very low so caution is advised in the interpretation of the results.
- We downgraded due to serious indirectness, because **Jannone et al 2020** did not directly compare nasobiliary drainage with no nasobiliary drainage prior to PIBD surgery.
- We downgraded once due to high risk of bias in all of the included studies.
- No downgrades were performed due to inconsistency or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Pruritus" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 17: Nasobiliary tube prior to surgery vs. no Nasobiliary tube prior to surgery: Pruritus

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Jannone et al 2020	Serious [1]	3 PFIC2 patients	Nasobiliary drainage before partial internal biliary drainage	Pre-post comparison	Pruritus resolvement	Serious[2]	Not serious	Two patients repeatedly responded to NBD and presented with complete pruritus resolution after subsequent PIBD. NBD failed technically in the third patient, and PIBD was partially successful.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Pruritus	Serious[3]	Not serious				Serious[4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Jannone G, et al. Nasobiliary drainage prior to surgical biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis type II. Eur J Pediatr 2020 Oct;179(10):1547-1552.**

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 The included study (Jannone et al 2020) was considered to be at high risk of bias; two questions were answered with “no” in the Joana-Briggs Institute (JBI) checklist for case series.

2 We downgraded due to serious indirectness, because the included studies did not compare nasobiliary drainage with no nasobiliary drainage prior to PIBD surgery.

3 We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in the included study.

4 We downgraded once due to serious indirectness because all included studies are indirect in regards to the PICO.

Endpoint: Bile acids

- **Liu et al 2020** compare partial internal biliary drainage (PIBD) pre vs. post treatment in 11 PFIC2 (of which 8 controls) and compare them to 40 age-matched healthy controls in a case-control study setting regarding the endpoint of bile acids.
- Because the included studies are non-randomized controlled trials and observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 2**).
- As specified in the SoF **table 2**, the case-control study by **Liu et al 2020** reported no changes in total plasma bile acid concentration pre-vs post PIBD in two out of three patients. In the third the total plasma bile acid concentrations were reduced by 5.5-fold and the bile acid profile shifted toward that of the healthy controls. In addition, the level of secondary bile acids increased dramatically (25-fold) after PIBD in the same patient.
- In conclusion, all of the included studies report favorable effects of PIBD in PFIC patients regarding bile acids, however the overall number of cases is very low and provide no information regarding nasobiliary draginage so caution is advised in the interpretation of the results.
- We downgraded due to serious indirectness, because **Liu et al 2020** did not present a direct comparison between nasobiliary drainage and no nasobiliary drainage prior to PIBD surgery.
- We downgraded once due to high risk of bias in all the included studies.
- No downgrades were performed due to heterogeneity or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Pruritus" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 17: Nasobiliary tube prior to surgery vs. no Nasobiliary tube prior to surgery: Serum bile acids

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Liu et al 2020	Serious [1]	3 PFIC type 2 (PIFC 2) patients, 40 healthy controls 8 PFIC 2 controls	Partial internal biliary diversion	Pre-post comparison	Bile acids	Serious[2]	Not serious	"No significant changes in total plasma bile acid concentrations were observed in P1 and P2; however, in P3, with relief of cholestasis, as expected, the total plasma bile acid concentrations were reduced by 5.5 fold and the bile acid profile shifted toward that of the healthy controls, with increased levels of unconjugated CA, CDCA, DCA, and LCA and decreased levels of conjugated primary bile acids (tauro-CA, tauro-CDCA, and glycol-CDCA). What was not anticipated is that the level of secondary bile acids increased dramatically (25-fold) after PIBD in P3. Total plasma DCA and LCA increased 26-fold and 12-fold respectively. When cholestasis recurred in P3, the bile acid profile reverted toward that seen before PIBD and the total bile acids in the plasma increased by 3.5-fold compared to the level after PIBD, when cholestasis had been relieved."
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Bile acids	Serious[3]	Not serious				Serious[4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Liu T, et al Changes in plasma bile acid profiles after partial internal biliary diversion in PFIC2 patients. Ann Transl Med 2020 Mar; 8(5): 185.**

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 0 stars in the comparability domain of the Newcastle-Ottawa Scale (NOS), as a consequence the study was considered to be of high risk of bias (Liu et al 2020)
2 We downgraded due to serious indirectness, because the included studies did not compare nasobiliary drainage with no nasobiliary drainage prior to PIBD surgery.
3 We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in the included study.
4 We downgraded once due to serious indirectness because all included studies are indirect in regards to the PICO.

Endpoint: Adverse events

- **Jannone et al 2020** investigates transient nasobiliary drainage (NBD) prior to partial internal biliary drainage (PIBD) in a case series of 3 PFIC2 patients regarding the endpoint of adverse events.
- Because the included studies are from observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 3**).
- As specified in the SoF **table 3**, the case series by **Jannone et al 2020** reported that the only adverse event observed within 7 years was very mild transient osmotic diarrhea.
- In conclusion, all of the included studies report no significant adverse events of nasobiliary drainage prior to PIBD in PFIC patients, however the overall number of cases is very low so caution is advised in the interpretation of the results.
- We downgraded due to serious indirectness, because **Jannone et al 2020** did not directly compare nasobiliary drainage with no nasobiliary drainage prior to PIBD surgery.
- We downgraded once due to high risk of bias in all of the included studies.
- No downgrades were performed due to inconsistency or imprecision.
  Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Adverse events" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 3: Narrative Summary of Findings PICO 17: Nasobiliary tube prior to surgery vs. no Nasobiliary tube prior to surgery: Adverse events

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Jannone et al 2020	Serious [1]	3 PFIC2 patients	Nasobiliary drainage before partial internal biliary drainage	Pre-post comparison	Adverse events	Serious[2]	Not serious	Mild post-endoscopic biological pancreatitis occurred in 2/6 NBD procedures and resolved spontaneously. The only adverse effect observed within 7 years post-PIBD was very mild transient osmotic diarrhea.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Serious[3]	Not serious				Serious[4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Jannone G, et al. Nasobiliary drainage prior to surgical biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis type II. Eur J Pediatr 2020 Oct;179(10):1547-1552.**

Footnotes:

***Since the included studies were observational studies, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 The included study (Jannone et al 2020) was considered to be at high risk of bias; two questions were answered with “no” in the Joana-Briggs Institute (JBI) checklist for case series.

2 We downgraded due to serious indirectness, because the included studies did not compare nasobiliary drainage with no nasobiliary drainage prior to PIBD surgery.

3 We downgraded once due to serious risk of bias, due to high risk of bias in the included study.

4 We downgraded once due to serious indirectness because all included studies are indirect in regards to the PICO.

PICO 18: AG 5

Population: Patients with PFIC/AGS
Intervention: External biliary diversion
Comparison: Internal biliary diversion
Outcome: Itch, Serum bile acids, survival with native liver

GRADE - Overall quality assessment of the included studies
The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis. The systematic search and screening revealed **17 studies for this PICO question**. These are the systematic reviews (SR) and meta-analysis (META) of Bolia et al. 2022 and Verkade et al., 2020, and 14 observational studies (1-14) and the case report of van der Woerd et al., 2015. The observational studies are all included in Verkade et al., 2020 and Bolia et al. 2022 and were therefore not analyzed separately. The SR & META of Bolia et al., 2022 and Verkade et al., 2020 are overlapping in the analyzing studies, therefore, we decided to include the more recent study of Bolia et al., 2022 in our evaluation. The case report of van der Woerd et al. 2015, is not included in both META and is analyzing **total biliary diversion** (all other studies focus on partial biliary diversion). Therefore, included this report separately in our analysis (table 5 & 6). The study details are shown in the corresponding evidence tables and the outcome dependent analysis is discussed in the following sections.

Results of the systematic review and meta-analysis of Bolia et al. 2022:

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint "Improvement in Pruritus/Itching"

- **Bolia et al. 2022** analyzed biliary diversion (BD) in 22 studies, which included 339 children. The mean age at which BD was performed ranged from 1.5 ± 0.47 years to 12.7 ± 3.7 years, and the follow-up duration after BD ranged from 15 ± 4.6 months to 17.5 ± 4.9 years. Because all included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default **(see table 1).**
- **Partial external biliary diversion (PEBD)** was analyzed in 14 studies (1, 3, 5, 6, 9, 11, 13-20) published between 1994 and 2018, and investigating 234 children. Pre/post comparison regarding response to pruritus resulted in
  - **57% (43%-71%, I^2= 71%) response after PEBD**
- The combined analysis showed **confidence intervals (**CI's) are not overlapping and point estimates vary widely. Some statistical heterogeneity present (I^2= 71%). Therefore, we downgraded one level due to serious inconsistency.
- None of the studies directly compared PEBD to PIBD as stated by the PICO, therefore we downgraded one level due to serious indirectness.
- The authors of the meta-analysis reported no studies with poor quality; therefore, no downgrades were performed because of risk of bias.
- No downgrades were performed due to imprecision.

- **Partial internal biliary diversion (PIBD)** was analyzed in 6 studies (4, 7, 8, 12, 19, 21) published between 2013 and 2020 and investigating 75 children. Pre/post comparison regarding response to pruritus resulted in
  - **72% (43%-96%, I^2= 80%) response after PIBD.**
- The combined analysis showed moderate statistical heterogeneity (I2= 80%). Sensitivity analysis (exclusion of the study of Wang et al. 2017) reduced heterogeneity to 34% and resulted in response rate of

    - **78% (56%-90%, I^2= 34%).**

  Therefore, no downgrades were performed due to inconsistency.
- None of the studies directly compared PEBD to PIBD as stated by the PICO, therefore we downgraded one level due to serious indirectness.
- The authors of the meta-analysis reported no studies with poor quality; therefore, no downgrades were performed because of risk of bias.
- No downgrades were performed due to imprecision.
- In summary, the response rate was better for children undergoing PIBD than PEBD. However, as there are no studies directly comparing both methods a direct comparison is not meaningful. The children in both groups are not matched or adjusted to confounding factors, therefore the differences in response rates can also result from differences in cohort composition.
- **Consequently, we rated the quality for the outcome 'Improvement in pruritus/itching' in the meta-analysis of Bolia et al. 2022 as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).**

Table 1: Summary of Findings Table PICO 18 AG 5: Improvement in Pruritus

Quality assessment							Effect				
No. of studies (patients)	**Study design#**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Events intervention**	**Events comparison**	**Proportion (before/after treatment)**	**Quality**	**Importance**
Post PEBD											
14 studies (234 participants)	Observational	Not serious	Serious[1]	Serious[2]	Not serious	None	-	-	57% (43%-71%)	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).	CRITICAL
Post PIBD											
6 studies (75 participants)	Observational	Not serious	Serious[1]	Serious[2]	Not serious	None	-	-	72% (43%-96%)	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).	CRITICAL

Meta-analysis: Bolia, R., et al., *Biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review and meta-analysis.* Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2022. **16**(2): p. 163-172.

Included primary studies (PBED):.

- Arnell H, et al. Preoperative observations and short-term outcome after partial external biliary diversion in 13 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2008 Jul;43(7):1312-20.
- Bull, L.N., et al., *Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies.* Hepatol Commun, 2018. **2**(5): p. 515-528.
- Davit-Spraul, A., et al., *ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history.* Hepatology, 2010. **51**(5): p. 1645-55.
- Emerick, K.M., et al., *Bile composition in Alagille Syndrome and PFIC patients having Partial External Biliary Diversion.* BMC Gastroenterol, 2008. **8**(1471-230X (Linking)): p. 47.
- Emond, J.C. and P.F. Whitington, *Selective surgical management of progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler's disease).* J Pediatr Surg, 1995. **30**(12): p. 1635-41.

- Englert, C., et al., *Liver transplantation in children with progressive familial intrahepatic cholestasis.* Transplantation, 2007. **84**(10): p. 1361-3.
- Halaweish I, et al. Long-term outcome after partial external biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2010 May;45(5):934-7.
- Jankowska, I., et al., *Influence of Partial External Biliary Diversion on the Lipid Profile in Children With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2016. **63**(6): p. 598-602.
- Melter M, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients. Am J Gastroenterol 2000 Dec;95(12):3522-8.
- Ng, V.L., et al., *Long-term outcome after partial external biliary diversion for intractable pruritus in patients with intrahepatic cholestasis.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2000. **30**(2): p. 152-6.
- Schukfeh N, et al. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg . 2012 Mar;47(3):501-5.
- Wang, K.S., et al., *Analysis of surgical interruption of the enterohepatic circulation as a treatment for pediatric cholestasis.* Hepatology, 2017. **65**(5): p. 1645-1654.
- Whitington, P.F., et al., *Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1994. **18**(2): p. 134-41.
- Yang H, et al. Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009 Aug;49(2):216-21.

Included primary studies (PBID):

- Diao, M., et al., *Laparoscopic cholecystocolostomy: a novel surgical approach for the treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis.* Ann Surg, 2013. **258**(6): p. 1028-33.
- Erginel B, et al. Long-term outcomes of six patients after partial internal biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2018 Mar;53(3):468-471.
- Foroutan HR, et al. Effects of partial internal biliary diversion on long-term outcomes in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: experience in 44 patients. Pediatr Surg Int . 2020 May;36(5):603-610.
- Gunaydin, M., et al., *Different techniques for biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis.* J Pediatr Surg, 2016. **51**(3): p. 386-9.
- Ramachandran P, et al. Outcome of partial internal biliary diversion for intractable pruritus in children with cholestatic liver disease. Pediatr Surg Int 2014 Oct;30(10):1045-9.
- Wang, K.S., et al., *Analysis of surgical interruption of the enterohepatic circulation as a treatment for pediatric cholestasis.* Hepatology, 2017. **65**(5): p. 1645-1654.

Footnotes:

[#] Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] CI's not overlapping, point estimates vary widely, statistical heterogeneity present. Therefore, we downgraded the quality of evidence one level.

[2] None of the studies directly compared PEBD to PIBD as stated by the PICO, therefore we downgraded one level due to serious indirectness.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint Serum bile acid level

- **Bolia et al. 2022** analyzed the pre- and post-operative serum bile acid levels (BA) in 13 studies. The mean age at which BD was performed ranged from 1.5 ± 0.47 years to 12.7 ± 3.7 years, and the follow-up duration after BD ranged from 15 ± 4.6 months to 17.5 ± 4.9 years. Because all included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default **(see table 2).**
- **Partial external biliary diversion (PEBD)** was performed in 11 of these studies including 144 participants.
- The included studies were published between 2000 and 2021 (2, 5, 10, 11, 13-15, 17-19, 22) and resulted in an overall reduction of serum BA of:
    - **169.19 (98.78-239.61) µmol/L, I^2= 81%**
- The combined analysis showed some statistical heterogeneity (I^2= 81%). Sensitivity analysis could not identify the source of heterogeneity. Therefore, we downgraded one level due to serious inconsistency.
- None of the studies directly compared PEBD to PIBD as stated by the PICO, therefore we downgraded one level due to serious indirectness.
- The authors of the meta-analysis reported no studies with poor quality; therefore, no downgrades were performed because of risk of bias.
- No downgrades were performed due to imprecision.

- **Partial internal biliary diversion (PIBD)** was analyzed in two studies published 2013 and 2014, investigating 30 children. The combined analysis resulted in an overall reduction of serum BA of
    - **205.1 (1.25-409.1) µmol/L, I^2= 96%**
- CIs are not overlapping and point estimates vary widely. Statistical heterogeneity present (I^2= 96%). Therefore, we downgraded one level due to serious inconsistency.
- Since only two studies resp. 30 patients could be analyzed, we downgraded one level due to serious imprecision.
- None of the studies directly compared PEBD to PIBD as stated by the PICO, therefore we downgraded one level due to serious indirectness.
- The authors of the meta-analysis reported no studies with poor quality; therefore, no downgrades were performed because of risk of bias.
- In summary, the reduction in serum bile acid level was better for children undergoing PIBD than PEBD. However, as there are no studies directly comparing both methods a direct comparison is not meaningful. The children in both groups are not matched or adjusted to confounding factors, therefore the differences in bile acid levels can also result from differences in cohort composition. **Consequently, we rated the quality for the outcome 'Reduction in serum bile acid level' in the meta-analysis of Bolia et al. 2022 as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).**

Table 2: Summary of Findings Table PICO 18 AG 5: Serum bile acid level

Quality assessment							Effect				
No. of studies (patients)	**Study design#**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Events intervention**	**Events comparison**	**Weighted MD (before/after treatment)**	**Quality**	**Importance**
Post-PEBD											
11 studies (144 participants)	Observational	Not serious	Serious[1]	Serious[2]	Not serious	None	-	-	169.19 (98.78-239.61) µmol/L	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).	CRITICAL
Post-PIBD											
2 studies (30 participants)	Observational	Not serious	Serious[1]	Serious[2]	Serious[3]	None	-	-	205.1 (1.25-409.10) µmol/L	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).	CRITICAL

Meta-analysis: Bolia, R., et al., *Biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review and meta-analysis.* Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2022. **16**(2): p. 163-172.

Included primary studies (PBED):.

- Bjornland, K., et al., *Partial Biliary Diversion May Promote Long-Term Relief of Pruritus and Native Liver Survival in Children with Cholestatic Liver Diseases.* Eur J Pediatr Surg, 2021. **31**(4): p. 341-346.
- Davit-Spraul, A., et al., *ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history.* Hepatology, 2010. **51**(5): p. 1645-55.
- Emerick, K.M., et al., *Bile composition in Alagille Syndrome and PFIC patients having Partial External Biliary Diversion.* BMC Gastroenterol, 2008. **8**(1471-230X (Linking)): p. 47.
- Jankowska, I., et al., *Influence of Partial External Biliary Diversion on the Lipid Profile in Children With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2016. **63**(6): p. 598-602.
- Lemoine, C., et al., *Outcomes following partial external biliary diversion in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis.* J Pediatr Surg, 2017. **52**(2): p. 268-272.

- Melter M, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients. Am J Gastroenterol 2000 Dec;95(12):3522-8.
- Ng, V.L., et al., *Long-term outcome after partial external biliary diversion for intractable pruritus in patients with intrahepatic cholestasis.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2000. **30**(2): p. 152-6.
- Schukfeh N, et al. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg . 2012 Mar;47(3):501-5.
- Wang, K.S., et al., *Analysis of surgical interruption of the enterohepatic circulation as a treatment for pediatric cholestasis.* Hepatology, 2017. **65**(5): p. 1645-1654.
- Wassman, S., et al., *Quality of Life in Patients With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis: No Difference Between Post-liver Transplantation and Post-partial External Biliary Diversion.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2018. **67**(5): p. 643-648.
- Yang H, et al. Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009 Aug;49(2):216-21.

Included primary studies (PBID):.

- Diao, M., et al., *Laparoscopic cholecystocolostomy: a novel surgical approach for the treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis.* Ann Surg, 2013. **258**(6): p. 1028-33.
- Ramachandran P, et al. Outcome of partial internal biliary diversion for intractable pruritus in children with cholestatic liver disease. Pediatr Surg Int 2014 Oct;30(10):1045-9.

Footnotes:

[#] Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

[1] CI's not overlapping, point estimates vary widely, statistical heterogeneity present. Therefore, we downgraded the quality of evidence one level.

[2] None of the studies directly compared PEBD to PIBD as stated by the PICO, therefore we downgraded one level due to serious indirectness.

[3] – Few patients. Therefore, we downgraded one level due to serious imprecision.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint "Need for liver transplantation"

- **Bolia et al. 2022** analyzed the data regarding need for liver transplantation in 24 studies (411 patients). The mean age at which BD was performed ranged from 1.5 ± 0.47 years to 12.7 ± 3.7 years, and the follow-up duration after BD ranged from 15 ± 4.6 months to 17.5 ± 4.9 years. Because all included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default **(see table 3).**
- **Partial external biliary diversion (PEBD)** was performed in 16 of these studies including 288 participants.
- The included studies were published between 1994 and 2021 and resulted in need for liver transplantation in:
    - **32.2% or 93 of 288 patients.**
- The combined analysis showed some statistical heterogeneity (I^2= 55%).
- CI include positive and negative values as well and are not overlapping. Therefore, we downgraded due to serious inconsistency.
- None of the studies directly compared PEBD to PIBD as stated by the PICO, therefore we downgraded one level due to serious indirectness.
- The authors of the meta-analysis reported no studies with poor quality; therefore, no downgrades were performed because of risk of bias.
- No downgrades were performed due to imprecision.

- **Partial internal biliary diversion (PIBD)** was analyzed in six studies published 2013 and 2020, investigating 93 children. The combined analysis resulted in need for liver transplantation in:
    - **10.7% or 10 of 93 patients.**
- Confidence intervals are wide; therefore, we downgrade one level due to serious imprecision.
- None of the studies directly compared PEBD to PIBD as stated by the PICO, therefore we downgraded one level due to serious indirectness.
- The authors of the meta-analysis reported no studies with poor quality; therefore, no downgrades were performed because of risk of bias.
- No downgrades were performed due to inconsistency.
- In summary, PBID resulted in lower rates of need for liver transplantation compared to need for liver transplantation rate after PEBD. However, as there are no studies directly comparing both methods a direct comparison is not meaningful. The children in both groups are not matched or adjusted to confounding factors, therefore the differences in need for liver transplantation can also result from differences in cohort composition.
-

Consequently, we rated the quality for the outcome 'Need for liver transplantation' in the meta-analysis of Bolia et al. 2022 as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 3: Summary of Findings Table PICO 18 AG 5: Need for liver transplantation

Quality assessment							Effect				
No. of studies (patients)	**Study design#**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Events intervention**	**Events comparison**	**Proportion (before/after treatment)**	**Quality**	**Importance**
Post-PEBD											
16 studies (288 participants)	Observational	Not serious	Serious[1]	Serious[2]	Not serious	None	93/288	-	32.2%	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).	CRITICAL
Post-PIBD											
6 studies (93 participants)	Observational	Not serious	Not serious	Serious[2]	Serious[3]	None	10/93	-	10.7%	VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).	CRITICAL

Meta-analysis: Bolia, R., et al., *Biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review and meta-analysis.* Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2022. **16**(2): p. 163-172.

Included primary studies (PBED):.

- Bull, L.N., et al., *Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies.* Hepatol Commun, 2018. **2**(5): p. 515-528.
- Bjornland, K., et al., *Partial Biliary Diversion May Promote Long-Term Relief of Pruritus and Native Liver Survival in Children with Cholestatic Liver Diseases.* Eur J Pediatr Surg, 2021. **31**(4): p. 341-346.
- Davit-Spraul, A., et al., *ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history.* Hepatology, 2010. **51**(5): p. 1645-55.
- Emerick, K.M., et al., *Bile composition in Alagille Syndrome and PFIC patients having Partial External Biliary Diversion.* BMC Gastroenterol, 2008. **8**(1471-230X (Linking)): p. 47.
- Emond, J.C. and P.F. Whitington, *Selective surgical management of progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler's disease).* J Pediatr Surg, 1995. **30**(12): p. 1635-41.
- Englert, C., et al., *Liver transplantation in children with progressive familial intrahepatic cholestasis.* Transplantation, 2007. **84**(10): p. 1361-3.

- Halaweish I, et al. Long-term outcome after partial external biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2010 May;45(5):934-7.
- Jankowska, I., et al., *Influence of Partial External Biliary Diversion on the Lipid Profile in Children With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2016. **63**(6): p. 598-602.
- Lemoine, C., et al., *Outcomes following partial external biliary diversion in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis.* J Pediatr Surg, 2017. **52**(2): p. 268-272.
- Melter M, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients. Am J Gastroenterol 2000 Dec;95(12):3522-8.
- Ng, V.L., et al., *Long-term outcome after partial external biliary diversion for intractable pruritus in patients with intrahepatic cholestasis.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2000. **30**(2): p. 152-6.
- Schukfeh N, et al. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg . 2012 Mar;47(3):501-5.
- Wang, K.S., et al., *Analysis of surgical interruption of the enterohepatic circulation as a treatment for pediatric cholestasis.* Hepatology, 2017. **65**(5): p. 1645-1654.
- Wassman, S., et al., *Quality of Life in Patients With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis: No Difference Between Post-liver Transplantation and Post-partial External Biliary Diversion.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2018. **67**(5): p. 643-648.
- Whitington, P.F., et al., *Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1994. **18**(2): p. 134-41.
- Yang H, et al. Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009 Aug;49(2):216-21.

Included primary studies (PBID):

- Diao, M., et al., *Laparoscopic cholecystocolostomy: a novel surgical approach for the treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis.* Ann Surg, 2013. **258**(6): p. 1028-33.
- Erginel B, et al. Long-term outcomes of six patients after partial internal biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg 2018 Mar;53(3):468-471.
- Foroutan HR, et al. Effects of partial internal biliary diversion on long-term outcomes in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: experience in 44 patients. Pediatr Surg Int . 2020 May;36(5):603-610.
- Gunaydin, M., et al., *Different techniques for biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis.* J Pediatr Surg, 2016. **51**(3): p. 386-9.
- Ramachandran P, et al. Outcome of partial internal biliary diversion for intractable pruritus in children with cholestatic liver disease. Pediatr Surg Int 2014 Oct;30(10):1045-9.
- Wang, K.S., et al., *Analysis of surgical interruption of the enterohepatic circulation as a treatment for pediatric cholestasis.* Hepatology, 2017. **65**(5): p. 1645-1654.

Footnotes:
[#] Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.
[1] CI's not overlapping, including positive and negative values. Therefore, we downgraded the quality of evidence one level.
[2] None of the studies directly compared PEBD to PIBD as stated by the PICO, therefore we downgraded one level due to serious indirectness.
[3] – CI are wide. Therefore, we downgraded one level due to serious imprecision.
Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

Endpoint "Complications"

- **Bolia et al. 2022** analyzed the data regarding "Complications" in 15 studies (250 patients). Because all included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default**.**
- **A total of 79 (31.6%) children had at least one complication. Among children undergoing PEBD it was seen in 38% (57/150) cases and observed in 21.8% (19/87) cases with PIBD.**
- **Complications were significantly more frequent with PEBD than PIBD (38% vs 21.8%, p = 0.02).**
- In PBED complications included It included high stoma output (n=21), stoma prolapse/ leakage (n=9), intermittent blood discharge (n=7), infection around stoma site (n=6), need for stoma dilatation (n=3), cholangitis (n=3), adhesive intestinal obstruction (n=3), inefficient drainage requiring revision surgery (n=2), biliary stricture (n=1), hemoperitoneum (n=1), and persistent efferent loop stomal reflux (n=1).
- Diarrhea (n=9) was the most common complication in PIBD, followed by hematochezia (n=7), post-operative infection (n=2), adhesive intestinal obstruction (n=2), and stress ulcers (n=1). Two children undergoing PIBD had >1 complication. No procedure related deaths were reported.
- The authors of the meta-analysis reported no studies with poor quality; therefore, no downgrades were performed because of risk of bias.
- No downgrades were performed due to inconsistency, imprecision, or indirectness.
- In summary, PBED resulted in significant more frequent complications compared to PIBD.

Consequently, we rated the quality for the outcome 'Complications' in the meta-analysis of Bolia et al. 2022 as LOW (⊕⊕⊖⊖).

Table 4: Summary of Findings Table PICO 18 AG 5: Complications

Quality assessment							Effect				
No. of studies (patients)	**Study design[#]**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Events intervention**	**Events comparison**		**Quality**	**Importance**
Post-PEBD vs. Post-PIBD											
15 studies (250 participants)	Observational	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	57/150 (38%)	19/87 (21.8%)	P =0.02	LOW (⊕⊕⊖⊖).	CRITICAL

Meta-analysis: Bolia, R., et al., *Biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review and meta-analysis.* Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2022. **16**(2): p. 163-172.

Footnotes:

[#] Because all the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

Abbreviations: n/a not applicable; n.s. not specified.

Intervention – Total biliary diversion

Endpoint "Relief of pruritus/itching"

- Van der Woerd et al. 2015 analyzed five patients. Four were diagnosed with 'Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1' (PFIC1) (age: 2, 10, 18 & 14 years), one with Alagille Syndrome (age: 1 year). The follow-up range was 5-15 years.
- Total biliary diversion (TBD) was performed in these patients. Four of them had an 'partial external biliary diversion' (PEBD) before, without improvement of symptoms.
- In all patient's adequate bile drainage was achieved after TBD varying from 100 to 2000 ml per day. Patient nos. 1–4 (PFIC1) showed marked improvement of biochemical parameters and relief of their pruritus. Patient no 5 – Alagille Syndrome - reported improvement of clinical symptoms although moderate pruritus persisted.
- Re-operation was necessary in two patients during the immediate post-operative period. No serious surgical complications were encountered during follow-up.
- Because the included studies were observational – case reports, the certainty of evidence was graded as LOW by default **(see table 5).** Since all included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case reports, case series), we downgraded one level due to serious risk of bias**.**
- None of the studies directly compared PEBD to PIBD as stated by the PICO, therefore we downgraded one level due to serious indirectness.
- Only five patients could be analyzed for this outcome. Therefore, we downgraded one level due to serious imprecision.
- No downgrades were performed due to inconsistency.

Consequently, we rated the quality for the outcome 'Relief of pruritus' after total biliary diversion as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 5: Summary of Findings Table PICO 18 AG 5: Relief of pruritus after TBD

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**	
Van der Woerd et al., 2015	Case report – five cases	Serious	Four with Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) 1 (age: 2, 10, 14 & 18 years), one with Alagille Syndrome (1 year) 1999-2010 Follow-up: 5-15 years.	Total biliary diversion (TBD) Four patients had PEBD beforehand (2x cholecsytoappendicostomy, 2x cholecystojejunostomy), but unsuccessful.	Pre-Post-comparison	Relief of puritus	Patient nos. 1–4 showed marked improvement of biochemical parameters and relief of their pruritus. Patient no. 5 (Alagille) also reported improvement of clinical symptoms although moderate pruritus persisted.
Van der Woerd et al., 2015	Case report – five cases	Serious	Four with Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) 1 (age: 2, 10, 14 & 18 years), one with Alagille Syndrome (1 year) 1999-2010 Follow-up: 5-15 years.	Total biliary diversion (TBD) Four patients had PEBD beforehand (2x cholecsytoappendicostomy, 2x cholecystojejunostomy), but unsuccessful.	Pre-Post-comparison	Complications	Postoperative period: re-operation was necessary in two patients. Patient no. 2 suffered from intra-abdominal bleeding four days postoperatively. In patient no. 3, biliary leakage at the biliodigestive anastomosis necessitated multiple revisions. During follow-up no serious surgical complications were encountered, although prolapse and stenosis of the stoma necessitated re-operation in patient nos. 2 and 4 respectively.
Overall GRADE appraisal							
Outcome	**Overall risk of bias**	**Inconsistency**			**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**
Pruritus	Serious[1]	Not serious			Serious[2]	Serious[3]	None
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)							

References:

- **van der Woerd, Wendy L. Total biliary diversion as a treatment option for patients with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille syndrome. Journal of pediatric surgery. 50. 2015**

*** Since the included studies are observation studies, the certainty of evidence was grades as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**
Foot notes:

[1] Since all included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case reports, case series) or studies without acknowledgment of confounding factors, we downgraded one level due to serious risk of bias.
[2] Not direct comparisons for the intervention of interest available – therefore, we downgraded one level.
[3] Only five Case series included. Therefore, we downgraded one level.

Endpoint "Serum bile acids"

- Van der Woerd et al. 2015 analyzed five patients. Four were diagnosed with 'Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1' (PFIC1) (age: 2, 10, 14 & 18 years), one with Alagille Syndrome (age: 1 year). The follow-up range was 5-15 years.
- Total biliary diversion (TBD) was performed in these patients. Four of them had an 'partial external biliary diversion' (PEBD) before, without improvement of symptoms.
- In all patient's adequate bile drainage was achieved after TBD varying from 100 to 2000 ml per day. For patient nos. 1–4 (PFIC1) serum levels of bile acids decreased to normal values within three months after TBD. In patient no 5 – Alagille Syndrome – hepatic function and serum levels of bile acids did not improve but remained stable over time.
- Re-operation was necessary in two patients during the immediate post-operative period. No serious surgical complications were encountered during follow-up.
- Because the included studies were observational – case reports, the certainty of evidence was graded as LOW by default **(see table 6).**
- Since all included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case reports, case series), we downgraded one level due to serious risk of bias**.**
- None of the studies directly compared PEBD to PIBD as stated by the PICO, therefore we downgraded one level due to serious indirectness.
- Only five patients could be analyzed for this outcome. Therefore, we downgraded one level due to serious imprecision.
- No downgrades were performed due to inconsistency.

Consequently, we rated the quality for the outcome 'Serum bile acids' after total biliary diversion as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 6: Summary of Findings Table PICO 18 AG 5: Serum bile acids after TBD

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**	
Van der Woerd et al., 2015	Case report – five cases	Serious	Four with Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) 1 (age: 2, 10, 14 & 18 years), one with Alagille Syndrome (1 year) 1999-2010 Follow-up: 5-15 years.	Total biliary diversion (TBD) Four patients had PEBD beforehand (2x cholecsytoappendicostomy, 2x cholecystojejunostomy), but unsuccessful.	Pre-Post-comparison	Relief of puritus	Patient nos. 1–4 showed marked improvement of biochemical parameters and relief of their pruritus. Patient no. 5 (Alagille) also reported improvement of clinical symptoms although moderate pruritus persisted.
Van der Woerd et al., 2015	Case report – five cases	Serious	Four with Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) 1 (age: 2, 10, 14 & 18 years), one with	Total biliary diversion (TBD) Four patients had PEBD beforehand (2x	Pre-Post-comparison	Serum bile acids	Serum levels of bile acids, which were far above normal limits pre-operatively (PFIC: 260-370 µmol/l), decreased rapidly to normal values within three months (app. 4-12 µmol/l).

			Alagille Syndrome (1 year) 1999-2010 Follow-up: 5-15 years.	cholecsytoappendicostomy, 2x cholecystojejunostomy), but unsuccessful.			Hepatic function and serum levels of bile acids of patient no 5 (Alagille) did not improve but remained stable over time.
Van der Woerd et al., 2015	Case report – five cases	Serious	Four with Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) 1 (age: 2, 10, 14 & 18 years), one with Alagille Syndrome (1 year) 1999-2010 Follow-up: 5-15 years.	Total biliary diversion (TBD) Four patients had PEBD beforehand (2x cholecsytoappendicostomy, 2x cholecystojejunostomy), but unsuccessful.	Pre-Post-comparison	Complications	Postoperative period: re-operation was necessary in two patients. Patient no. 2 suffered from intra-abdominal bleeding four days postoperatively. In patient no. 3, biliary leakage at the biliodigestive anastomosis necessitated multiple revisions. During follow-up no serious surgical complications were encountered, although prolapse and stenosis of the stoma necessitated re-operation in patient nos. 2 and 4 respectively.

Overall GRADE appraisal					
Outcome	**Overall risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**
Serum bile acids	Serious[1]	Not serious	Serious [2]	Serious [3]	None
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)					

References:

- **van der Woerd, Wendy L. Total biliary diversion as a treatment option for patients with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille syndrome. Journal of pediatric surgery. 50. 2015**

*** Since the included studies are observation studies, the certainty of evidence was grades as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

Foot notes:

[1] Since all included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case reports, case series) or studies without acknowledgment of confounding factors, we downgraded one level due to serious risk of bias.
[2] Not direct comparisons for the intervention of interest available – therefore, we downgraded one level.
[3] Only five Case series included. Therefore, we downgraded one level.

Literature

1. Arnell H, Bergdahl S, Papadogiannakis N, Nemeth A, Fischler B. Preoperative observations and short-term outcome after partial external biliary diversion in 13 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg. 2008;43(7):1312-20.
2. Bjornland K, Hukkinen M, Gatzinsky V, Arnell H, Pakarinen MP, Almaas R, et al. Partial Biliary Diversion May Promote Long-Term Relief of Pruritus and Native Liver Survival in Children with Cholestatic Liver Diseases. Eur J Pediatr Surg. 2021;31(4):341-6.
3. Bull LN, Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, Czubkowski P, Dodge JL, et al. Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies. Hepatol Commun. 2018;2(5):515-28.
4. Diao M, Li L, Zhang JS, Ye M, Cheng W. Laparoscopic cholecystocolostomy: a novel surgical approach for the treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis. Ann Surg. 2013;258(6):1028-33.
5. Emerick KM, Elias MS, Melin-Aldana H, Strautnieks S, Thompson RJ, Bull LN, et al. Bile composition in Alagille Syndrome and PFIC patients having Partial External Biliary Diversion. BMC Gastroenterol. 2008;8(1471-230X (Linking)):47.
6. Emond JC, Whitington PF. Selective surgical management of progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler's disease). J Pediatr Surg. 1995;30(12):1635-41.
7. Erginel B, Soysal FG, Durmaz O, Celik A, Salman T. Long-term outcomes of six patients after partial internal biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg. 2018;53(3):468-71.
8. Foroutan HR, Bahador A, Ghanim SM, Dehghani SM, Anbardar MH, Fattahi MR, et al. Effects of partial internal biliary diversion on long-term outcomes in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: experience in 44 patients. Pediatr Surg Int. 2020;36(5):603-10.
9. Halaweish I, Chwals WJ. Long-term outcome after partial external biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg. 2010;45(5):934-7.
10. Lemoine C, Bhardwaj T, Bass LM, Superina RA. Outcomes following partial external biliary diversion in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg. 2017;52(2):268-72.
11. Melter M, Rodeck B, Kardorff R, Hoyer PF, Petersen C, Ballauff A, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients. Am J Gastroenterol. 2000;95(12):3522-8.
12. Ramachandran P, Shanmugam NP, Sinani SA, Shanmugam V, Srinivas S, Sathiyasekaran M, et al. Outcome of partial internal biliary diversion for intractable pruritus in children with cholestatic liver disease. Pediatr Surg Int. 2014;30(10):1045-9.
13. Schukfeh N, Metzelder ML, Petersen C, Reismann M, Pfister ED, Ure BM, et al. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg. 2012;47(3):501-5.
14. Yang H, Porte RJ, Verkade HJ, De Langen ZJ, Hulscher JB. Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;49(2):216-21.
15. Davit-Spraul A, Fabre M, Branchereau S, Baussan C, Gonzales E, Stieger B, et al. ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history. Hepatology. 2010;51(5):1645-55.
16. Englert C, Grabhorn E, Richter A, Rogiers X, Burdelski M, Ganschow R. Liver transplantation in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. Transplantation. 2007;84(10):1361-3.
17. Jankowska I, Czubkowski P, Wierzbicka A, Pawlowska J, Kalicinski P, Socha P. Influence of Partial External Biliary Diversion on the Lipid Profile in Children With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;63(6):598-602.

18. Ng VL, Ryckman FC, Porta G, Miura IK, de Carvalho E, Servidoni MF, et al. Long-term outcome after partial external biliary diversion for intractable pruritus in patients with intrahepatic cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000;30(2):152-6.
19. Wang KS, Tiao G, Bass LM, Hertel PM, Mogul D, Kerkar N, et al. Analysis of surgical interruption of the enterohepatic circulation as a treatment for pediatric cholestasis. Hepatology. 2017;65(5):1645-54.
20. Whitington PF, Freese DK, Alonso EM, Schwarzenberg SJ, Sharp HL. Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1994;18(2):134-41.
21. Gunaydin M, Tander B, Demirel D, Caltepe G, Kalayci AG, Eren E, et al. Different techniques for biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Surg. 2016;51(3):386-9.
22. Wassman S, Pfister ED, Kuebler JF, Ure BM, Goldschmidt I, Dingemann J, et al. Quality of Life in Patients With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis: No Difference Between Post-liver Transplantation and Post-partial External Biliary Diversion. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;67(5):643-8.

PICO 19: AG 5.3c

Population: Patient with GCS and biliary diversion or biliary drainage (stoma) surgery
Intervention: Stoma removal & IBAT Therapy
Comparison: No stoma removal
Outcome: Itch, Serum bile acids, survival with native liver

GRADE - Overall quality assessment of the included studies

The assessment refers to all studies addressing one question (PICO question) and is performed on an endpoint basis.
The systematic search and screening revealed one case report by **Slavetinsky et al 2020**.

The following studies in narrative GRADE assessment:

Slavetinksy et al 2020 compared the effect of **Odevixibat** versus **partial external biliary diversion (PEBD)** in a single case of PFIC2, which represents indirect evidence in regards to the PICO questions, since stoma removal is not investigated.

Since none of the included studies directly investigate stoma removal with or without IBAT inhibitor therapy we consider the available literature as indirect to the PICO question.

Assessment of study quality per endpoint (based on GRADE):

Endpoint: Itch / Pruritus

- **Slavetinksy et al 2020** compared the effect of **Odevixibat** (along with concurrent rifampicin, ursodeoxycholic and naltrexone) versus **partial external biliary diversion (PEBD)** in a single case of PFIC2 regarding pruritus with the VAS-Itch scale (0-10 itch).
- Because the included study is an observational study, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 1**).
- As specified in the SoF **table 1** the case series by **Slavetinksy et al 2020** observed itch reductions for Odevixibat (-5 points from 8 to 3) and partial external biliary diversion (PEBD) (-6 points, from 8 to 2) on the VAS-Itch scale.
- In conclusion, the included study reports favorable effects of both IBAT inhibitors and PEBD in a PFIC2 patient regarding pruritus, however the overall number of cases is very low and stoma removal is not investigated so caution is advised in the interpretation of the results.
- We downgraded once due to serious indirectness since the included study does not investigate stoma removal.
- We downgraded once due to serious risk of bias in the included study.
- No downgrades were performed due to inconsistency or imprecision.

Following the approach of the GRADE Working Group, the overall quality of evidence for the endpoint "Itch / Pruritus" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 1: Narrative Summary of Findings PICO 19: Stoma removal & IBAT Therapy vs. No stoma removal: Itch / Pruritus

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Slavetinsky et al 2020	Serious[1]	1 PFIC2 patient	**Odevixibat**	Partial external biliary diversion	Itch VAS-itch	Serious [2]	Not serious	**Odevixibat:** (along with concurrent rifampicin, ursodeoxycholic and naltrexone) -5 points (from 8 to 3) **PEBD** -6 points (from 8 to 2)
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Itch Pruritus	Serious[3]	Not serious				Serious [4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Slavetinsky C, et al. Odevixibat and partial external biliary diversion showed equal improvement of cholestasis in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis. BMJ Case Rep 2020 Jun 29;13(6):e234185.**

Footnotes:

***Since the included study was observational, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 We considered the included study to be of high risk of bias.
2 The included study represents indirect evidence in respect to the PICO question due to lacking or wrong comparison regarding stoma.
3 We downgraded once due to serious risk of bias in the included study.
4 We downgraded once due to serious indirectness since the included study do not investigate stoma removal.

Endpoint: Serum bile acids

- **Slavetinksy et al 2020** compared the effect of **odevixibat** versus **partial external biliary diversion** in a single case of PFIC2 regarding serum bile levels and reported measurements before and after each of the treatments.
- Because the included study is an observational study, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 2**).
- As specified in the SoF **table 2**, The case report by **Slavetinksy et al 2020** reported reductions in serum bile acids for both treatments: odevixibat (124.3 µmol/mL to 6.5 µmol/mL) vs partial external biliary diversion (PEBD) (276 µmol/mL to <1 µmol/mL).
- In conclusion, the included study reports favorable effects of both IBAT inhibitors and PEBD in a PFIC2 patient regarding serum bile acids, however the overall number of cases is very low and stoma removal is not investigated so caution is advised in the interpretation of the results.
- We downgraded once due to serious indirectness since the included study does not investigate stoma removal.
- We downgraded once due to serious risk of bias in the included study.
- No downgrades were performed due to inconsistency or imprecision.

Following the approach of the GRADE Working Group, the quality of evidence for the endpoint "Serum bile acids" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 2: PICO 19: Stoma removal & IBAT Therapy vs. No stoma removal: Serum bile acids.

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**			
Slavetinsky et al 2020	Serious[1]	1 PFIC2 patient	**Odevixibat**	Partial external biliary diversion	Serum bile acids (µmol/mL)	Serious[2]	Not serious	**Odevixibat:** (124.3 µmol/mL to 6.5 µmol/mL) **PEBD** (276 µmol/mL to <1 µmol/mL)
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Serum bile acids	Serious[3]	Not serious				Serious[4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Slavetinsky C, et al. Odevixibat and partial external biliary diversion showed equal improvement of cholestasis in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis. BMJ Case Rep 2020 Jun 29;13(6):e234185.**

Footnotes:

***Since the included study was observational, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 We considered the included study to be of high risk of bias.
2 The included study represents indirect evidence in respect to the PICO question due to lacking or wrong comparison regarding stoma.
3 We downgraded once due to serious risk of bias in the included study.
4 We downgraded once due to serious indirectness since the included study do not investigate stoma removal.

Endpoint: Adverse events

- **Slavetinksy et al 2020** compared the effect of **odevixibat** versus **partial external biliary diversion** in a single case of PFIC2 regarding adverse events for both the treatment and the comparison.
- Because the included study is an observational study, the certainty of evidence was graded as LOW by default (see **table 3**).
- As specified in the SoF **table 3** in a narrative manner, the case report by **Slavetinksy et al 2020** reported two adverse events in the patient (nasopharyngitis and vomiting) neither was considered to be related to odevixibat.
- In conclusion the included study report two adverse events after treatment with IBAT Odevixibat, which were not considered to be related to the treatment. None were reported for PEBD.
  The overall number of cases is very low and stoma removal is not investigated so caution is advised in the interpretation of the results.
- We downgraded once due to serious indirectness since the included study does not investigate stoma removal.
- We downgraded once due to serious risk of bias in the included study.
- No downgrades were performed due to inconsistency or imprecision.

Following the approach of the GRADE Working Group, the quality of evidence for the endpoint "Adverse events" was rated as VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Table 3: PICO 19: Stoma removal & IBAT Therapy vs. No stoma removal: Adverse events

Author	Risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Effect
		Population	Intervention	Comparison	Outcome			
Slavetinsky et al 2020	Serious[1]	1 PFIC2 patient	**Odevixibat**	Partial external biliary diversion	Adverse events	Serious[2]	Not serious	Throughout the odevixibat clinical study, the patient demonstrated elevations in eosinophils and neutrophils; however, only the values at screening (8.9% and 12.1%, respectively) were considered clinically significant by study investigators. The patient experienced two adverse events of mild intensity (nasopharyngitis and vomiting); neither was considered related to odevixibat or to laboratory abnormalities. Stool consistency and frequency did not change from baseline during treatment with odevixibat or following PEBD. Liver function tests other than serum bile acids were normal before and after both odevixibat treatment and PEBD except for mild and transient elevations during the post-operative phase and during viral upper airway infections.
Overall GRADE appraisal								**Other considerations**
Adverse events	Serious[3]	Not serious				Serious[4]	Not serious	None
GRADE	⊕⊖⊖⊖	VERY LOW*						

References:

- **Slavetinsky C, et al. Odevixibat and partial external biliary diversion showed equal improvement of cholestasis in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis. BMJ Case Rep 2020 Jun 29;13(6):e234185.**

Footnotes:

***Since the included study was observational, the certainty of the evidence was graded as LOW for all outcomes by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

1 We considered the included study to be of high risk of bias.
2 The included study represents indirect evidence in respect to the PICO question due to lacking or wrong comparison regarding stoma.
3 We downgraded once due to serious risk of bias in the included study.
4 We downgraded once due to serious indirectness since the included study do not investigate stoma removal.

5. Evidenztabellen

PICO 1: AG 5.1

Schlüsselfrage:

GCS 01 AG 5.1
P: Alagille syndrome
I: BAT inhibitor
(incl. Comparison of Different dosing strategies)
#IBAT, maralixibat, odevixibat
C: Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine
OR PLACEBO
O: Itch, Serum bile acids

Inhalt: *3 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Baumann, Ulrich 2021		Phase 2, open-label, nonrandomized, multicenter study
Muntaha, Hafiza Sidra Tul 2022	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: 2 critical flaws (items 2,7), 2 non-critical flaws (items 3,10) Overall quality of evidence: MODERATE	Systematic review and meta-analysis
Shneider, Benjamin L 2018		Double-blind, randomized, placebo controlled phase 2b trial

AMSTAR 2: Systematic Reviews: *1 Bewertung(en)*

Muntaha, Hafiza Sidra Tul. Ileal Bile Acid Transporter Blockers for Cholestatic Liver Disease in Pediatric Patients with Alagille Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of clinical medicine. 11. . 2022

Overall confidence/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: 2 critical flaws (items 2,7), 2 non-critical flaws (items 3,10)	Population: pediatric patients aged 18 years or below of any gender with Alagille syndrome Intervention: interventions with	Primary: serum bile acid, Itch Scale score, Multidimensional Fatigue Scale score, pediatric quality of life, ALT, and total bilirubin. Secondary: /	Gonzales et al. 2021, Baumann et al. 2021, Shneider et al. 2022,

Overall quality of evidence: MODERATE

Study type: Systematic review and meta-analysis
Databases: PubMed/MEDLINE, Web of Science, Scopus, and the Cochrane library

Search period: Inception until 23 October 2022

Inclusion Criteria: studies focusing on clinical trials employing pediatric patients aged 18 years or below of any gender with Alagille syndrome who underwent interventions with ileal bile acid transporter blockers for cholestatic liver disease.

Exclusion Criteria: Cohorts (retrospective or prospective), case series, case reports, systematic reviews, meta-analytical studies, brief reports, and letters to editors were omitted.

ileal bile acid transporter blockers for cholestatic liver disease.

Comparison:

Kamath eth al. 2022

Results: A total of 94 patients across four trials were enrolled and received maralixibat, odevixibat, or a placebo.

Serum Bile Acid
All four studies reported serum bile acid findings at the end-line compared to the baseline. The mean difference was MD = −75.804 (95% CI = −104.726, −46.881). The intervention showed favorable mean reductions in serum bile acid among participants. The findings were significant, with no signs of heterogeneity ($p < 0.0001$, $\tau 2 = 0$, $I2 = 0\%$).

Itch Scale: ItchRO (Obs)
All four studies reported outcomes for the Itch Scale at the end-line. The mean difference was in favor of intervention, with the following values yielded: MD = −1.873 (95% CI = −2.161, −1.585, $p < 0.0001$). Overall, there was no heterogeneity ($\tau 2 = 0$, $I2 = 0\%$), and the findings were significant.

Multidimensional Fatigue Scale
Two of the four studies reported findings for the Multidimensional Fatigue Scale. It was ascertained that the mean difference suggested an increase in the overall score on the scale, meaning that the intervention favored fatigue reduction (MD = 11.41, 95% CI = 5.43, 17.38). No heterogeneity was observed, and the results held significance ($p = 0.0002$, $\tau 2 = 0$, $I2 = 0\%$).

Pediatric QL
With regard to the findings of the quality-of-life scale assessment, two of the four studies reported outcomes. The overall mean difference was quantified as follows, favoring the intervention: MD = 8.321 (95% CI = 3.255, 13.388). There was no heterogeneity, and the findings were significant ($p =$

0.0013, Z = 3.22, τ2 = 0, I2 = 0%).
ALT
Three of the four studies reported ALT findings at the end-line; overall, the ALT outcomes were still high among those who underwent the intervention; hence, it is difficult to draw conclusions. The mean difference was as follows: MD = 40.306 (95% CI = 13.241, 67.37, p = 0.0035). There was moderate heterogeneity present (Z = 2.92, τ 2 = 0, I2 = 41.1%).

Total Bilirubin
All four studies reported bilirubin outcomes. The mean difference was MD = −0.083 (−0.935, 0.769). Thus, the intervention's outcomes for total bilirubin did not tend toward any direction. The findings were insignificant, with no heterogeneity present (p = 0.849, τ 2 = 0, I2 = 0%).

Safety and tolerability
Gonzales et al. found predominantly gastrointestinal symptoms with oral maralixibat. Treatment of Alagille syndrome with maralixibat only led to self-limiting mild-tomoderate adverse events. Baumann et al. found two patients (33.33%) with Alagille syndrome who received 200 µg/kg of oral odevixibat had elevated ALT/AST levels that were present at baseline and persisted until the end of 4 weeks. Variations in liver enzyme levels were, however, not directly attributed to treatment, and there were no consistent patterns. Shneider et al. reported a 15.8% incidence in treatment-emergent adverse events (9 of 57 patients); of these, six of the patients showed a rise in alanine aminotransferase (ALT) or total bilirubin (TB).

Author's Conclusion: There was a significant improvement in ItchReported Outcome (ItchRO) scores by 1.8 points on a 0–4-point scale. This

		improvement was physiologically corroborated by a significant reduction in serum bile acid levels (sBAs) of −75.8 µmol/L, and all quality-of-life indicators in the trials were significantly improved. At the cost of elevated alanine aminotransferase (ALT) levels, ileal bile acid transporter (IBAT) inhibitors have favorable outcomes in patients with AGLS. Further trials may consider spacing the dosing frequency to reduce the gastrointestinal side effects while still retaining the positive effects on pruritus and sBAs.	

Methodical Notes

Summary of Findings Result:

Cochrane Risk of Bias Tool 1 (RCT): *2 Bewertung(en)*

Baumann, Ulrich. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clinics and research in hepatology and gastroenterology. 45. . 2021

Population	Intervention / Comparison	Outcomes/Results	Methodical Notes
Evidence level: Study type: Phase 2, open-label, nonrandomized, multicenter study Number of Patients: 20 Recruiting Phase: The first patient entered the study on August 25, 2015, and the last patient completed the study on March 17, 2017. Inclusion Criteria: Eligible pediatric patients (age 1-18 years) had a diagnosis of pruritus due to chronic cholestatic disease (including but not limited to PFIC, Alagille syndrome, primary sclerosing cholangitis, and biliary atresia), elevated serum total bile acids 2 times the upper limit of normal (ULN), and a score of 3 on an 11-point visual analogue scale (VAS) for itch averaged over 7 days. Exclusion Criteria: Patients were	Intervention: Oral odevixibat was administered first as a single dose, followed by a 14-day safety observation period, and then was given daily for 4 weeks at the same dose as the initial single dose. There were 5 sequentially escalating dose cohorts: 10, 30, 60, 100, or 200 mg/kg. Comparison: Change from baseline to the end of the 4-week treatment period	Primary: All efficacy endpoints were measured as change from baseline to the end of the 4-week treatment period. The primary efficacy endpoint was change in serum bile acid levels. Secondary: Secondary efficacy endpoints included changes in VAS-itch, Whitington itch, and Partial Patient-Oriented Scoring Atopic Dermatitis (PO-SCORAD) itch and sleep disturbance scores. Multiple itch assessment tools were utilized in this study due to the lack of a validated itch scale for pruritus associated with cholestatic liver disease in children at the time this study was conducted. Changes in autotaxin, 7a-hydroxy-4-cholesten-3-one (C4), and fibroblast growth factor 19 (FGF19) were prespecified exploratory endpoints. Results: Diagnoses included progressive familial intrahepatic cholestasis (n = 13; 3	Funding Sources: This study was sponsored by Albireo AB. Editorial and medical writing support was provided by Elizabeth Daro-Kaftan, PhD, of Peloton Advantage, LLC, an OPEN Health company, and was funded by Albireo AB. Albireo had input into the study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication. COI: Not stated Randomization: Non-randomized study Blinding: Open-label study Dropout Rate/ITT-Analysis: No drop-outs Notes: Cochrane risk of bias tool (Rob)-1: 0 questions(s) were considered to be unclear risk of bias; 4 question(s) were considered to be high risk of bias

excluded from the study if they had clinical or biochemical signs of decompensated liver disease (eg, ascites); liver transplant; structural abnormality of the gastrointestinal (GI) tract (biliary diversion procedures were allowed); or pruritus caused by any condition other than chronic cholestasis (eg, treatment-refractory atopic dermatitis, other primary skin disease).	re-entries), Alagille syndrome (n = 6), biliary atresia (n = 3), and other intrahepatic cholestasis causes (n = 2; 1 re-entry). **Serum bile acids** Mean reductions in serum bile acid levels were observed in all dose cohorts at the end of the 4-week treatment period versus baseline. Reductions in serum bile acid levels were also observed in the PFIC subgroup, which included patients with deficiencies in FIC1 (familial intrahepatic cholestasis 1; PFIC type 1), BSEP (bile salt export pump; PFIC type 2), or MDR3 (multidrug resistance 3; PFIC type 3). Overall, mean change in serum bile acid levels was - 123.1 mmol/L (range, -394 to 15) in the full analysis set and -165.1 mmol/L (range, -394 to -1.2) in patients with PFIC. In the PFIC subgroup, all patients experienced reductions in serum bile acids except 1 patient (in the 100 mg/kg cohort), whose serum bile acids changed little over the course of treatment. In the Alagille syndrome subgroup, 5 of 6 patients had reductions in serum bile acids. <u>Mean (SEM) % Change from Baseline in Serum bile acids per dose:</u> 10 mmg/kg (n = 4): -31 30 mmg/kg (n = 6): -56 60 mmg/kg (n = 4): -63 100 mmg/kg (n = 6): -48 200 mmg/kg: (n = 4): -51 **Pruritus and sleep disturbances** Improvements in mean pruritus scores	Overall risk of bias: High

across 3 separate scales and in mean sleep scores were observed with all doses of odevixibat at the end of the 4-week treatment period versus baseline, except for the lowest dose investigated. Similar improvements in pruritus and sleep scores were observed in the subgroup of patients with PFIC. In this subgroup, mean change in VAS-itch scores was - 2.7 (range, -5.9 to 0.4); mean change in PO-SCORAD itch score was - 2.5 (range, -6 to 0.3); mean change in Whitington itch score was - 1.1 (range, -3 to 0.1); and mean change in PO-SCORAD sleep disturbance score was - -2.4 (range, -5.8 to 0.4). In the Alagille syndrome subgroup, pruritus and sleep scores improved in most patients (range of change from baseline scores: VAS-itch, - 6.1 to 0.4; PO-SCORAD itch, - 6.7 to - 0.03; Whitington itch, - 1.6 to 0.8; POSCORAD sleep, - 5.5 to 0.7).

Mean SEM Change from Baseline per dose
10 mmg/kg (n = 4): -1.5
30 mmg/kg (n = 6): -2.0
60 mmg/kg (n = 4): -1.9
100 mmg/kg (n = 6): -2.8
200 mmg/kg: (n = 4): -2.3

Change in liver enzyme value
At study baseline, ALT was above the ULN in all patients and highly variable across dose groups (range, 33 to 390 U/L). At the end of treatment, mean change in ALT was 15 U/L, but individual values ranged from -307 to 317 U/L. AST showed a similar pattern as ALT during the study, with large variation in baseline

		levels; the overall mean change in AST at the end of treatment was 8 U/L, with individual values ranging from -110 to 275 U/L. There was an overall decrease in mean total bilirubin during the study (baseline: 40 mmol/L; change to end of treatment: -0.3 mmol/L). **Adverse events** Odevixibat was well tolerated, and all patients completed treatment. Most AEs were mild, transient, and considered unrelated to treatment. Of the 24 patient enrollments, 18 (75%) experienced an AE during the study. AEs reported in >10% of patients were ear infection and pyrexia (n = 3 [12.5%], each), which were considered mild, non-serious, and unrelated to treatment. There were no SAEs considered related to treatment, and 2 SAEs unrelated to odevixibat occurred in the 100 mg/kg cohort (gastroenteritis and influenza). Author's Conclusion: Orally administered odevixibat was well tolerated, reduced serum bile acids, and improved pruritus and sleep disturbance in children with cholestatic diseases.	

Shneider, Benjamin L. Placebo-Controlled Randomized Trial of an Intestinal Bile Salt Transport Inhibitor for Pruritus in Alagille Syndrome. Hepatology communications. 2. . 2018

Population	Intervention / Comparison	Outcomes/Results	Methodical Notes
Evidence level: Study type: Double-blind, randomized, placebo controlled phase 2b trial Number of Patients: 37 Recruiting Phase: November 24, 2014, and November 16, 2016	Intervention: maralixibat 70mmg/day (n = 7), maralixibat 140mmg/day (n = 7), maralixibat 280 mmg/day (n = 8)	Primary: Change in pruritus as measured by the ItchRO(Obs). The average daily ItchRO(Obs) score for 7 days pretreatment was compared with the last 7 days of treatment (i.e., change from baseline to week 13 or end of treatment	Funding Sources: Stated, see full text for full listing COI: Stated, see full text for full listing Randomization: Randomization was performed by the central pharmacy using schedules (original and amended) that were

Inclusion Criteria: Male or female subjects between the ages of 12 months and 18 years inclusive; Diagnosis of ALGS based on the diagnostic criteria; Evidence of cholestasis (one or more of the following): Fasting total serum bile acid > 3x ULN for age, Direct bilirubin > 1 mg/dL, Fat soluble vitamin deficiency otherwise unexplainable, GGT > 3x ULN for age, Intractable pruritus explainable only by liver disease; Average daily score ≥ 2 on the Observer Itch Reported Outcome (ItchRO(Obs)™) questionnaire (maximum possible daily score of 4) for two consecutive weeks in the screening period, prior to randomization. A daily score is the higher of the scores for the morning and evening ItchRO. The average daily score is the sum of all daily scores divided by the number of days the ItchRO(Obs) was completed Exclusion Criteria: Chronic diarrhea requiring specific intravenous fluid or nutritional intervention for the diarrhea and/or its sequelae; Surgical interruption of the enterohepatic circulation; Liver transplant; ALT >15 x ULN; Decompensated cirrhosis [INR > 1.5 (not due to vitamin K deficiency), albumin < 3.0 gm/dL, history or presence of clinically significant ascites, variceal hemorrhage, and/or encephalopathy]; History or presence of other concomitant liver disease; History or presence of any other disease or condition known to interfere with the absorption, distribution, metabolism or excretion of drugs, including bile salt metabolism in the intestine (e.g., inflammatory bowel	Comparison: placebo (n = 12)	for those who discontinued early [designated week 13]). Secondary: changes from baseline to week 13 for SBAs, ALT, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase (ALP), gammaglutamyl transpeptidase (GGT), total bilirubin (TB), and direct bilirubin (DB). Results: **Pruritus** In the first analysis of the primary efficacy endpoint, the mean adjusted difference between maralixibat* and placebo was –0.47 (95% CI, –1.14, 0.20; P = 0.16). *Comparison between the two highest tolerated active-dose groups combined and placebo Relative to placebo, significant decreases were observed with the individual doses of 70 and 140 µg/kg/day (mean adjusted difference, –0.89; P = 0.032; and mean adjusted difference, –0.91; P = 0.014, respectively). No change was observed in the group receiving 280 µg/kg/day (mean adjusted difference, –0.04; P = 0.44). The change in maralixibat all doses relative to placebo was not statistically significant (mean adjusted difference, 0.61; P = 0.055). **Serum bile acids (µmol/L)** 70 µg/kg/day vs. placebo: –107 (95% CI– 224, 10), p = 0.071 140 µg/kg/day vs. placebo: –30 (95% CI –127, 67) p = 0.534	prepared by a clinical research organization. Blinding: The caregivers, participants, investigators, and the sponsor were unaware of treatment assignment until the last participants completed week 13, at which time the database was locked and the blind broken. Dropout Rate/ITT-Analysis: Intention-to-treat analysis was performed Notes: Cochrane risk of bias tool (Rob)-1: 2 questions(s) were considered to be unclear risk of bias; 0 question(s) were considered to be high risk of bias Overall risk of bias: Low

disease); Known diagnosis of human immunodeficiency virus (HIV) infection; Cancers except for in situ carcinoma, or cancers treated at least 5 years prior to Screening with no evidence of recurrence; Any subject whose recent medical history, or current status suggests that, in the opinion of the Investigator or Medical Monitor, the subject may be unable to complete this study without interruption for intercurrent medical problems; The anticipated need for a surgical procedure within 20 weeks from randomization; Any female who is pregnant or lactating or who is planning to become pregnant within 20 weeks of randomization; Any known history of alcohol or substance abuse; Administration of bile acid or lipid binding resins within 28 days prior to randomization and throughout the trial; Administration of sodium phenylbutyrate within 28 days prior to randomization and throughout the trial; Receipt of an investigational drug, biologic, or medical device within 30 days prior to Screening, or 5 half-lives of the study agent, whichever is longer; History of nonadherence to medical regimens, unreliability, mental instability or incompetence that could compromise the validity of informed consent or lead to non- adherence with the study protocol based on Investigator judgment; Any other conditions or abnormalities which, in the opinion of the Investigator or Medical Monitor, may compromise the safety of the subject, or interfere with the subject participating in or completing the study

280 µg/kg/day vs. placebo: –17 (95% CI –132, 98) p = 0.766

Total bilirubin (mg/dL)

70 µg/kg/day vs. placebo: –0.39 (95% CI –1.35, 0.56) p = 0.407
140 µg/kg/day vs. placebo: –0.46 (95% CI –1.31, 0.40) p = 0.284
280 µg/kg/day vs. placebo: –0.91 (95% CI –1.92, 0.10) p = 0.076

Alanine aminotransferase (U/L)

70 µg/kg/day vs. placebo: 27 (95% CI –20, 73) p = 0.253
140 µg/kg/day vs. placebo: 25 (95% CI –18, 68) p = 0.241
280 µg/kg/day vs. placebo: 41 (95% CI –7, 90) p = 0.090

Adverse events
No deaths occurred during the study. One serious AE of vomiting occurred that led to hospitalization in a participant receiving 70 µg/kg/day of maralixibat; this was not felt to be related to the study drug.

Author's Conclusion: Although the prespecified primary analyses of ItchRO were not all
statistically significant, the data suggest that maralixibat is safe and may reduce pruritus in Alagille syndrome

PICO 2: AG 5.2

Schlüsselfrage:

GCS 02 AG 5.2
P: Alagille Syndrome
I: Living donor liver transplant
C: Deceased donor (cadaveric) liver transplant
O: survival of transplant

Inhalt: *1 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Arnon, Ronen 2010	n/a	Cohort study

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: *1 Bewertung(en)*

Arnon, Ronen. Orthotopic liver transplantation for children with Alagille syndrome. Pediatric transplantation. 14. . 2010

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Cohort study	Funding sources: Not stated Conflict of Interests: Not stated Randomization: / Blinding: / Dropout rates: / Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 6 /9 stars. Downgrade due to 0 stars in comparability domain	Total no. patients: 461 patients with Alagille syndrom and 3056 patients with biliary atresia Recruiting Phase: Between 10/1987 and 5/2008 Inclusion criteria: Patients with AGS and BA who were 18 yr old and younger at the time of transplant were identified from the UNOS Standard Transplant Analysis and Research files of liver transplant recipients between 10/1987 and 5/2008. Exclusion criteria: Not stated	Interventions: Liver transplantation for AGS and BA Comparison: /

Notes: Author's conclusion: In conclusion, this is the largest cohort of pediatric patients transplanted for AGS. Our data suggest that LT in AGS is associated with good long-term patient and graft survival, although it is lower than that in BA. Death from graft failure, neurological, and cardiac complications was significantly higher in patients with AGS than in patients with BA. The higher rate of mortality and graft failure may be related to the multisystem involvement of AGS.

Outcome Measures/results	Primary Death or graft failure. Secondary /	Results: The patient survival rate in the first 30 days for AGS vs. BA patients with a living donor did not differ. However, in this group, there was a significant difference in graft survival rate (AGS = 92.2% vs. 97.6% for BA) over the first 30 days, p = 0.02. For patients who received a deceased donor split liver, both 30-day patient survival rate (AGS 89.3% vs. 95.0% in BA, p = 0.01) and graft survival rate (AGS 87.0% vs. 95.0% in BA, p = 0.01) were significantly higher for patients with BA.

PICO 3: AG 5.3a

Schlüsselfrage:

GCS 03 AG 5.3a
P: FIC1 deficiency / PFIC type 1 - all patients
I: IBAT inhibitor
(incl. Comparison of Different dosing strategies)
#IBAT, maralixibat, odevixibat
C: Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine
OR PLACEBO
O:Itch, Serum bile acids

Inhalt: *3 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Baumann, Ulrich 2021		Phase 2, open-label, nonrandomized, multicenter study
Loomes, Kathleen M 2022		open-label, Phase 2, international, long-term, multicenter study
Thompson, Richard J 2022		Randomized controlled trial

Cochrane Risk of Bias Tool 1 (RCT): *3 Bewertung(en)*

Baumann, Ulrich. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clinics and research in hepatology and gastroenterology. 45. . 2021

Population	Intervention / Comparison	Outcomes/Results	Methodical Notes
Evidence level: Study type: Phase 2, open-label, nonrandomized, multicenter study Number of Patients: 20 Recruiting Phase: The first patient entered the study on August 25, 2015, and the last patient completed the study on March 17, 2017. Inclusion Criteria: Eligible pediatric patients (age 1-18 years) had a diagnosis of pruritus due to chronic	Intervention: Oral odevixibat was administered first as a single dose, followed by a 14-day safety observation period, and then was given daily for 4 weeks at the same dose as the initial single dose. There were 5 sequentially escalating dose cohorts: 10, 30, 60, 100, or 200 mg/kg. Comparison: Change from baseline	Primary: All efficacy endpoints were measured as change from baseline to the end of the 4-week treatment period. The primary efficacy endpoint was change in serum bile acid levels. Secondary: Secondary efficacy endpoints included changes in VAS-itch, Whitington itch, and Partial Patient-Oriented Scoring Atopic Dermatitis (PO-SCORAD) itch and sleep disturbance scores. Multiple itch assessment tools were utilized in this study due to the lack of a validated	Funding Sources: This study was sponsored by Albireo AB. Editorial and medical writing support was provided by Elizabeth Daro-Kaftan, PhD, of Peloton Advantage, LLC, an OPEN Health company, and was funded by Albireo AB. Albireo had input into the study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication. COI: Not stated

cholestatic disease (including but not limited to PFIC, Alagille syndrome, primary sclerosing cholangitis, and biliary atresia), elevated serum total bile acids 2 times the upper limit of normal (ULN), and a score of 3 on an 11-point visual analogue scale (VAS) for itch averaged over 7 days. Exclusion Criteria: Patients were excluded from the study if they had clinical or biochemical signs of decompensated liver disease (eg, ascites); liver transplant; structural abnormality of the gastrointestinal (GI) tract (biliary diversion procedures were allowed); or pruritus caused by any condition other than chronic cholestasis (eg, treatment-refractory atopic dermatitis, other primary skin disease).	to the end of the 4-week treatment period	itch scale for pruritus associated with cholestatic liver disease in children at the time this study was conducted. Changes in autotaxin, 7a-hydroxy-4-cholesten-3-one (C4), and fibroblast growth factor 19 (FGF19) were prespecified exploratory endpoints. Results: Diagnoses included progressive familial intrahepatic cholestasis (n = 13; 3 re-entries), Alagille syndrome (n = 6), biliary atresia (n = 3), and other intrahepatic cholestasis causes (n = 2; 1 re-entry). **Serum bile acids** Mean reductions in serum bile acid levels were observed in all dose cohorts at the end of the 4-week treatment period versus baseline. Reductions in serum bile acid levels were also observed in the PFIC subgroup, which included patients with deficiencies in FIC1 (familial intrahepatic cholestasis 1; PFIC type 1), BSEP (bile salt export pump; PFIC type 2), or MDR3 (multidrug resistance 3; PFIC type 3). Overall, mean change in serum bile acid levels was - 123.1 mmol/L (range, -394 to 15) in the full analysis set and -165.1 mmol/L (range, -394 to -1.2) in patients with PFIC. In the PFIC subgroup, all patients experienced reductions in serum bile acids except 1 patient (in the 100 mg/kg cohort), whose serum bile acids changed little over the course of treatment. In the Alagille syndrome subgroup, 5 of 6 patients had reductions in serum bile acids. <u>Mean (SEM) % Change from Baseline in</u>	Randomization: Non-randomized study Blinding: Open-label study Dropout Rate/ITT-Analysis: No drop-outs Notes: Cochrane risk of bias tool (Rob)-1: 0 questions(s) were considered to be unclear risk of bias; 4 question(s) were considered to be high risk of bias Overall risk of bias: High

Serum bile acids per dose:
10 mmg/kg (n = 4): -31
30 mmg/kg (n = 6): -56
60 mmg/kg (n = 4): -63
100 mmg/kg (n = 6): -48
200 mmg/kg: (n = 4): -51

Pruritus and sleep disturbances
Improvements in mean pruritus scores across 3 separate scales and in mean sleep scores were observed with all doses of odevixibat at the end of the 4-week treatment period versus baseline, except for the lowest dose investigated. Similar improvements in pruritus and sleep scores were observed in the subgroup of patients with PFIC. In this subgroup, mean change in VAS-itch scores was - 2.7 (range, -5.9 to 0.4); mean change in PO-SCORAD itch score was - 2.5 (range, -6 to 0.3); mean change in Whitington itch score was - 1.1 (range, -3 to 0.1); and mean change in PO-SCORAD sleep disturbance score was - -2.4 (range, -5.8 to 0.4). In the Alagille syndrome subgroup, pruritus and sleep scores improved in most patients (range of change from baseline scores: VAS-itch, - 6.1 to 0.4; PO-SCORAD itch, - 6.7 to - 0.03; Whitington itch, - 1.6 to 0.8; POSCORAD sleep, - 5.5 to 0.7).

Mean SEM Change from Baseline per dose
10 mmg/kg (n = 4): -1.5
30 mmg/kg (n = 6): -2.0
60 mmg/kg (n = 4): -1.9
100 mmg/kg (n = 6): -2.8
200 mmg/kg: (n = 4): -2.3

Change in liver enzyme value
At study baseline, ALT was above the ULN in all patients and highly variable across dose groups (range, 33 to 390 U/L). At the end of treatment, mean change in ALT was 15 U/L, but individual values ranged from -307 to 317 U/L. AST showed a similar pattern as ALT during the study, with large variation in baseline levels; the overall mean change in AST at the end of treatment was 8 U/L, with individual values ranging from -110 to 275 U/L. There was an overall decrease in mean total bilirubin during the study (baseline: 40 mmol/L; change to end of treatment: -0.3 mmol/L).

Adverse events
Odevixibat was well tolerated, and all patients completed treatment. Most AEs were mild, transient, and considered unrelated to treatment. Of the 24 patient enrollments, 18 (75%) experienced an AE during the study. AEs reported in >10% of patients were ear infection and pyrexia (n = 3 [12.5%], each), which were considered mild, non-serious, and unrelated to treatment. There were no SAEs considered related to treatment, and 2 SAEs unrelated to odevixibat occurred in the 100 mg/kg cohort (gastroenteritis and influenza).

Author's Conclusion: Orally administered odevixibat was well tolerated, reduced serum bile acids, and
improved pruritus and sleep disturbance in children with cholestatic diseases.

Loomes, Kathleen M. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. Hepatology communications. 6. . 2022

Population	Intervention / Comparison	Outcomes/Results	Methodical Notes
Evidence level: Study type: open-label, Phase 2, international, long-term, multicenter study Number of Patients: 33 (FIC1 deficiency PFIC 1, n = 8), PSEP deficiency (PFIC 2 n = Recruiting Phase: February 2014 and July 2015. Inclusion Criteria: 12months to 18years of age; A diagnosis of PFIC (as defined by the presence of intrahepatic cholestasis [sBA levels > 3 times the upper limit of normal (ULN) for age] and two documented mutated alleles in either ATP8B1 or ABCB11, or evidence of chronic liver disease, with one or more of the following criteria: >6 months' duration of biochemical or clinical abnormalities, pathologic evidence of progressive liver disease, or is a sibling of a known individual affected by PFIC); and Gamma glutamyltransferase levels <100IU/L at the time of screening. Exclusion Criteria: severe diarrhea, surgical disruption of the enterohepatic circulation, liver transplantation, decompensated liver cirrhosis, alanine aminotransaminase (ALT) levels >15 times ULN at time of screening, and history or presence of other concomitant liver disease	Intervention: Maralixibat 266 mmg/kg once daily (weeks 0 - 72), Maralixibat 266mmg/kg twice daily (week 72 onwards) Comparison: Pre-post comparison	Primary: change in mean fasting sBA levels from baseline to Week 13 in the overall intent-to-treat (ITT) study population Secondary: mean change in observer-rated pruritus (Itch Reported Outcome Observer [ItchRO(Obs) score from baseline to Week 13 in the overall ITT study population. Other secondary efficacy endpoints included the mean changes from baseline to Week 13 in total cholesterol, low-density and high-density lipoprotein cholesterol (LDL-C and HDL-C, respectively), and serum triglyceride levels in the overall ITT study population Results: Thirty-three patients, ranging from 12 months to 18 years of age, were enrolled. Eight had FIC1 deficiency and 25 had BSEP deficiency. Serum bile acid Within the overall ITT study population (all 33 enrolled patients; PFIC1 and PFIC2 combined), there was no significant decrease in sBA levels from baseline to Week 13 (−16.9µmol/L [95% confidence interval (CI) 74.830, 41.070; p = 0.884]). Week 72: Serum bile acids FIC1 deficiency: +22.5 (−82.34, 127.28) n = 6, p = 0.605 t-BSEP deficiency: −3.3 (−135.55, 128.88), n = 4, p = 0.941 nt-BSEP deficiency: −38.1 (−151.49, 75.23), n = 14, p = 0.480 All BSEP deficiency: −30.4 (−117.84, 57.04) n = 18, p = 0.473 Overall: −17.2 (−84.70, 50.34), n = 24, p = 0.604	Funding Sources: Mirum Pharmaceuticals. COI: Stated, see full text article. Randomization: Non-randomized study Blinding: Open-label study, no blinding was performed Dropout Rate/ITT-Analysis: ITT-analysis was performed Notes: Cochrane risk of bias tool (Rob)-1: 0 questions(s) were considered to be unclear risk of bias; 4 question(s) were considered to be high risk of bias Overall risk of bias: High

Week 240:
Serum bile acids
FIC1 deficiency: −17.6 (−106.10, 70.97), n = 4, p = 0.573
Nt-PSEP deficiency: −220.3 (−368.74, −71.84), n = 8, p = 0.010
Overall: −152.7 (−264.35, −41.08), n = 12, p =0.012

Pruritus
Pruritus significantly improved by Week 13 in the ITT population, with a mean reduction from baseline in ItchRO(Obs) score of −0.8 (95% CI −1.04, −0.53; p = 0.002).

Week 72:
Pruritus (ItchRO)
FIC1 deficiency: −0.7 (−1.75, 0.34), n = 6, p = 0.142
t-BSEP deficiency: −1.4 (−2.68, −0.17), n = 4, p = 0.037
nt-BSEP deficiency: −1.0 (−1.42, −0.54), n = 18, p<0.001
All BSEP deficiency: −1.1 (−1.44, −0.67), n = 22, p <0.001
Overall: −1.0 (−1.33, −0.64), n = 28, p <0.001

Week 240:
Pruritus (ItchRO)
FIC1 deficiency: −0.9 (−3.65, 1.79), n = 2, p = 0.144
Nt-PSEP deficiency: −1.7 (−2.60, −0.86), n = 8, p = 0.002
Overall: −1.6 (−2.27, −0.87), n = 10, p <0.007

Transplant-free survival
All sBA responders demonstrated transplant-free survival after > 5 years of receiving maralixibat compared with none of the sBA nonresponders (p < 0.001).

Two sBA responders, who were listed for liver transplantation (for the indication of refractory pruritus) at the beginning of the study, improved sufficiently to be removed from the transplant wait list.

Biochemical assessments
sBA responders experienced improvements and/or normalization of serum ALT, AST, and bilirubin levels (if elevated at baseline). After treatment with maralixibat, the mean level of serum 7α-C4 increased in patients with nt-BSEP, gradually increasing throughout the study, and reaching statistical significance at Week 240 (+26.29 ng/ml, 95% CI 4.07, 48.50; p = 0.027).

Safety and tolerability
Throughout the study, maralixibat was generally safe and well tolerated. All patients experienced ≥ 1 TEAE, with most being mild or moderate in severity (58%) and transient in nature. The most common TEAEs were pyrexia (20 [61%] patients), diarrhea (19 [58%] patients), and cough (18 [55%] patients). Eight patients (1 with FIC1 deficiency, 7 with BSEP deficiency) discontinued maralixibat due to an adverse event during the study (4 due to nonserious events of increases in serum bilirubin; 1 due to a nonserious event of pancreatitis; 1 due to a nonserious event of decreased vitamin E; 1 due to a nonserious event of pruritus; and 1 due to a nonserious event of hepatic mass [reported as a Grade 1 event of liver nodules, resulting in the patient subsequently undergoing liver transplantation]). A total of 15 patients had serious TEAEs reported during the study, of which abdominal pain, diarrhea, and gastroenteritis were the only SAEs reported in at least 1 patient (2 patients each). No deaths were reported during the study

Author's Conclusion: Response to maralixibat was

		dependent on progressive familial intrahepatic cholestasis subtype, and 6 of 19 patients with nt-BSEP experienced rapid and sustained reductions in sBA levels. The 7 responders survived with native liver and experienced clinically significant reductions in pruritus and meaningful improvements in growth and QoL. Maralixibat may represent a well-tolerated alternative to surgical intervention.	

Thompson, Richard J. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The lancet. Gastroenterology & hepatology. 7. . 2022

Population	Intervention / Comparison	Outcomes/Results	Methodical Notes
Evidence level: Study type: Randomized controlled trial Number of Patients: 62 Recruiting Phase: Between June 21, 2018, and Feb 10, 2020 Inclusion Criteria: **Setting:** multicentre study conducted at 33 sites in the USA, Canada, Europe, Australia, and the Middle East **Inclusion criteria:** Children (aged 0·5 to 18 years) with a clinical diagnosis of PFIC1 or PFIC2 and genetic confirmation of biallelic pathogenic mutations in the ATP8B1 (ie, PFIC1) or ABCB11 (ie, PFIC2) genes, elevated serum bile acids (≥100 μmol/L), history of significant pruritus as determined by the investigator, and an average caregiverreported observed scratching score of 2 or greater (calculated from daily electronic diary [eDiary] entries) in the 14 days preceding randomisation were eligible for inclusion. Exclusion Criteria: Patients with two mutations in ABCB11 predicting a	Intervention: odevixibat 40 μg/kg (n = 23), or odevixibat 120 μg/kg (n = 19) Comparison: once a day oral placebo (n = 20)	Primary: proportion of a patient's positive pruritus assessments (defined as a scratching score ≤1 or at least a 1-point reduction from baseline on the ObsRO PRUCISION instrument) over 24 weeks, proportion of patients with a serum bile acid response (defined as a ≥70% reduction from baseline in fasting serum bile acids or serum bile acids ≤70 μmol/L) at week 24. Secondary: change from baseline to weeks 12 and 24 in fasting serum bile acids, serum ALT, and growth; the proportion of patients with a pruritus response at weeks 12 and 24 (ie, ≥1-point drop on the ObsRO pruritus measure); the number of patients undergoing surgical interruption of the enterohepatic circulation or liver transplantation; change from baseline in sleep parameters (ie, percentage of days requiring help falling asleep, requiring soothing, sleeping with the caregiver, seeing blood due to scratching, and taking medication to induce sleep based on ObsRO assessments as well as difficulty falling	Funding Sources: Albireo Pharma. The study funder, Albireo Pharma, had input into the study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication. COI: Stated, see full text article. Randomization: Computer-based block randomization was performed Blinding: Double-blind study (patients, clinicians, and study staff) Dropout Rate/ITT-Analysis: Overall, 49 (79%) of 62 patients completed the 24-week treatment period. 11 patients (placebo, n=5; odevixibat 40 μg/kg per day, n=4; odevixibat 120 μg/kg per day, n=2) discontinued treatment due to patient or caregiver judgment of no improvement or intolerable symptoms (ie, perceived lack of efficacy, as patients and clinicians were blinded to study outcomes until the last patient completed the study) and rolled over into the long-term extension study before completing 24 weeks of treatment.

complete absence of functional bile salt export pump protein, a medical history or ongoing presence of other types of liver disease (eg, biliary atresia, benign recurrent intrahepatic cholestasis, liver cancer, histopathologic evidence of non-PFIC aetiology of cholestasis); diseases or conditions known to interfere with bile acid metabolism (eg, inflammatory bowel disease); chronic (>3 months) diarrhoea; active, clinically significant, acute or chronic infection or infection requiring hospitalisation or parenteral anti-infective treatment within 4 weeks of treatment start; or chronic kidney disease, biliary diversion surgery within the 6 months preceding the screening period; had a liver transplant or one planned within 6 months of randomisation; signs of decompensated liver disease (eg, ascites); or pruritus caused by any condition other than PFIC (eg, treatment-refractory atopic dermatitis, other primary pruritic skin disease, exposure to an investigational drug, biologic agent, or medical device within 30 days preceding screening or five half-lives of the study agent, whichever was longer, and previous treatment with an IBAT inhibitor if there was no pruritus response to treatment. Patients with laboratory parameters of international normalised ratio greater than 1·4, serum alanine aminotransferase (ALT) greater than 10 times the upper limit of normal at screening, serum ALT greater than 15 times the upper limit of normal during the last 6 months, and total bilirubin greater

asleep and difficulty staying asleep based on patient-reported outcome [PRO] assessments) by 4-week intervals over the 24-week treatment period; the proportion of positive pruritus assessments (itch score ≤1, or at least a 1-point reduction from baseline) over 24 weeks at the patient level based on PRO assessments; proportion of positive pruritus assessments at the patient level based on AM, PM, and AM plus PM ObsRO scores over the intervals of 0–4 weeks, 0–8 weeks, 0–12 weeks, 0–18 weeks, 0–24 weeks, and in each 4-week interval; and number and percentage of patients who had a positive pruritus assessment more than 50% of the time during the 24-week treatment period. Although the secondary outcome of proportion of patients with pruritus response at weeks 12 and 24 based on the PRO instrument was specified in protocol, the small number of available PRO assessments precluded a determination of a threshold for clinically meaningful change in pruritus; therefore, this secondary outcome could not be assessed.
Results: Pruritus (ObsRO instrument) Treatment with odevixibat overall, and separately, at doses of 40 μg/kg per day and 120 μg/kg per day, led to statistically significant improvements in pruritus compared with placebo over the 24-week treatment period based on the ObsRO instrument: Model-adjusted (least squares) mean proportion of Positive Pruritus Assessments was significantly higher with odevixibat versus placebo

Additionally, one patient treated with odevixibat 40 μg/kg per day discontinued due to non-compliance and inability to travel to the clinic, and one patient treated with odevixibat 120 μg/kg per day discontinued early due to a TEAE of diarrhoea.
Notes: Cochrane risk of bias tool (Rob)-1: 0 questions(s) were considered to be unclear risk of bias; 0 question(s) were considered to be high risk of bias
Overall risk of bias: Low

than 10 times the upper limit of normal at screening were excluded.

(55% [SE 8] in the combined odevixibat group [58% in the 40 µg/kg per day group and 52% in the 120 µg/kg per day group] vs 30% [SE 9] in the placebo group; model-adjusted mean difference 25·0% [95% CI 8·5−41·5]; p=0·0038).

Serum bile acid response

The percentage of patients with serum bile acid response was also significantly higher with odevixibat versus placebo (14 [33%] of 42 patients in the combined odevixibat group [10 in the 40 µg/kg per day group and four in the 120 µg/kg per day group] vs none of 20 in the placebo group; adjusting for stratification factor [PFIC type], the proportion difference was 30·7% [95% CI 12·6−48·8; p=0·0030]).

Adverse events

Overall, 35 (83%) of the 42 patients receiving odevixibat experienced any TEAE; a similar rate was observed in patients receiving placebo (17 [85%] of 20; table 2). The overall rate of TEAEs was similar between odevixibat dose groups. Most TEAEs were mild or moderate in severity. The most common treatment-emergent adverse events (TEAEs) were diarrhoea or frequent bowel movements (13 [31%] of 42 for odevixibat vs two [10%] of 20 for placebo) and fever (12 [29%] of 42 vs five [25%] of 20); serious TEAEs occurred in three (7%) of 42 odevixibat-treated patients and in five (25%) of 20 placebo-treated patients.

Subgroup- analyses for PFIC1 and PFIC2

The mean proportion of positive pruritus

assessments in odevixibat-treated patients with PFIC1 during 24 weeks of treatment appeared to be higher than that in patients with PFIC1 treated with placebo; similar effects were observed for odevixibat treated versus placebo-treated patients with PFIC2

The proportion of odevixibat-treated patients with PFIC1 who met serum bile acid response criteria at week 24 was 17% (two of 12) and for those with PFIC2 it was 40% (12 of 30), whereas no placebo-treated patients in either subgroup had a serum bile acid response

Author's Conclusion: In children with PFIC, odevixibat effectively reduced pruritus and serum bile acids versus placebo and was generally well tolerated. Odevixibat, administered as once a day oral capsules, is a non-surgical, pharmacological option to interrupt the enterohepatic circulation in patients with PFIC.

PICO 4: AG 5.3b

Schlüsselfrage:

GCS 04 AG 5.3b
P: FIC1 deficiency / PFIC type 1 - all patients
I: Surgical biliary diversion
C: Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine
O: Itch, Serum bile acids, survival with native liver

Inhalt: *3 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Bolia, Rishi 2022	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: 1 critical flaws (item 7), 2 non-critical flaws (items 10, 12) Overall quality of evidence: MODERATE	Systematic review and meta-analysis
Li, Qianqing 2021	n/a	Cohort study
van Wessel, Daan B E 2021	n/a	retrospective and prospective cohort study

AMSTAR 2: Systematic Reviews: *1 Bewertung(en)*

Bolia, Rishi. Biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review and meta-analysis. Expert review of gastroenterology & hepatology. 16. . 2022

Overall confidence/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: 1 critical flaws (item 7), 2 non-critical flaws (items 10, 12) Overall quality of evidence: MODERATE Study type: Systematic review and meta-analysis Databases: Pubmed, Scopus,	Population: All patients with PFIC. The diagnosis of PFIC was based on the presence of compatible history (jaundice, pruritus) clinical [hepatomegaly], biochemical [elevated serum BA levels, normal/low (high if type III PFIC) level of gamma glutamyl transpeptidase], and histopathological features and/or molecular analysis [if available]. Intervention: Biliary diversion procedure	Primary: Relief in pruritus, improvement in serum BA and bilirubin levels, improvement in histopathology, and the need for LT. Secondary: / Results: Pruritus Data regarding response to pruritus after BD was available in 22 studies, which included 339 children. In 202 (59.5%) children, the pruritus resolved completely	25 studies included: Whitington 1994, Emond 1995, Holland 1998, Melter 2000, Ng 2000, Englert 2007, Arnell 2008, Emerick 2008, Yang 2009, Davit-Spraul 2010, Halaweish 2010, Schukfeh 2012, Diao 2013, Ramachandran 2014, Jankowska 2014, Jankowska 2016, Gunaydin 2016, Lemoine 2017, Wang 2017, Bull 2018, Erginel 2018, Wassman 2018, Bjornland 2020, Foroutan 2020, Van Vaisberg 2020

Google Scholar

Search period: Inception until 31 December 2020

Inclusion Criteria: All, case series and observational studies on PFIC and BD which included >3 patients were included. Only studies in which the mean duration of follow-up after BD was at least 12 months were included in the final analysis

Exclusion Criteria: Children who underwent BD after LT were not included

(PEBD, IE or PIBD).

Comparison: Pre-Post comparison

after BD. Response according to the type of PFIC was available in only three studies. Among children with type 1 PFIC (n = 35), 21 (60%) showed a response. In type II PFIC, the response rate was 24/ 42 (57.1%).

Looking at the response in pruritus according to the type of diversion, a PEBD was done in 234 children and a response was seen in 57% (95% CI 43%–71%, I 2 -71%). Among children who had undergone a PIBD (n = 75), the response rate was 72% (95% CI 43%–96%, I 2 - 80%). The response rate among children who had undergone IE (n = 30) was 48% (95% CI 14%–82%, I 2 - 70%). Significant overlap in confidence intervals indicated no significant differences.

Improvement in serum bile acid levels
The pre- and post-operative serum BA were recorded in 11 studies (n-144) in which a PEBD was performed. It was found that the overall reduction in serum BA was 169.19 (95% CI 98.78–239.61) µmol/L, I 2 – 81%.
PIBD led to a reduction in BA levels by 205.1 (95%CI 1.25– 409.1) µmol/L, I 2 – 96%. Data regarding pre- and post-operative BA levels was available in only one study with IE in which the BA levels decreased from 106 ± 110 to 75.5 ± 92.7 µmol/L after the procedure.

Need for liver transplantation
Data regarding the need for LT was available in 24 studies (411 patients). Overall, 27% (n = 111) children had

undergone LT till the last follow-up; 32.2% (93/288) after PEBD, 10.7% (10/93) after PIBD, and 26.6% (8/30) post IE surgery. The need for LT according to the type of PFIC was given in four studies. Children with Type II PFIC most commonly underwent a transplant (30/79 [38%]). Among children who had undergone a PEBD (n = 288), 32% (95% CI 23–41%, I 2 -55%) ended up requiring a LT. It was 10% (95% CI 1–23%, I 2 -50%) among children who had undergone a PIBD and 27% (95% CI 10%–47%, I 2 -25%) among those who had an IE. There was minimal overlap in confidence intervals suggesting that children undergoing PIBD had a seemingly lower need for LT.

Complications
In 15 studies (250 patients), the details of procedural complications were available. A total of 79 (31.6%) children had at least one complication. Among children who underwent a PEBD, it was seen in 38% (57/150) cases. Complications were observed in 21.8% (19/87) cases with PIBD and 23% (3/13) of those with an IE. Complications were significantly more frequent with PEBD than PIBD (38% vs 21.8%, p = 0.02).

Author's Conclusion: 59.5% children have pruritus relief after BD and 27% need LT. PIBD has lower complications and LT requirement than PEBD. However, this requires cautious interpretation as the 2 groups differed in PFIC type and follow-up duration.

Methodical Notes

Summary of Findings Result:

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: *2 Bewertung(en)*

Li, Qianqing. Long-term outcome following cholecystocolostomy in 41 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. Pediatric surgery international. 37. . 2021

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Cohort study	Funding sources: This study was funded by the National Natural Science Foundation of China (Grant number: 81770520) to MD. Conflict of Interests: The authors declare no conficts of interest. Randomization: / Blinding: / Dropout rates: 17 children lost to follow up at our institution during the 16-year study period	Total no. patients: 58 Recruiting Phase: August 2003 – May 2019 Inclusion criteria: We identifed all patients who under cholecystocolostomy following the diagnosis of PFIC over a 16-year period Exclusion criteria: Not stated	Interventions: cholecystocolostomy Comparison: pre-post comparison
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 5 /9 stars. Downgrade due to 0 stars in comparability domain Author's conclusion: Cholecystocolostomy is a safe and efective technique for treatment of cholestasis in PFIC patients without cirrhosis. Vigilant postoperative monitoring and proactive management of constipation and cholangitis is critical in long-term prognosis of the procedure.		
Outcome Measures/results	Primary Pruritus (evaluated according to the following grade: 0=none; 1+ =rubbing or mild scratching when undistracted; 2+ =active scratching without evident skin abrasions; 3+ =abrasions evident; 4+ =cutaneous mutilation, hemorrhage, and scarring evident. In our center, severe pruritus was defined as ≥2+ Native liver survival, Growth Secondary /	Results: Cholecystocolostomy was performed in 58 PFIC patients with 17 children lost to follow up at our institution during the 16-year study period. Outcome analysis was performed in 41 patients. Median follow-up period was 58 months (2–142) Genetic analysis revealed PFIC1 being the commonest subtype with 17 patients, then PFIC2 with 13 patients, PFIC3 with 4 patients and Low GGT (< 100 U/L) syndrome with 7 patients. **Pruritus** Majority of patients (27/41, 66%) had resolution of pruritus at 12-month follow-up with a normal TBA level.	

Native liver survival
The native liver survival rate in patients was 76.5% in PFIC1 (13/17), 69.2% in PFIC2 (9/13), 25% in PFIC3 (1/4) and 100% in low GGT cholestasis (7/7). Overall non-transplantation survival rate was 73.2% (30/41). Excluding those with pre-operative cirrhosis, native liver survival rate was 81.3% in PFIC1 (13/16), 75% in PFIC2 (9/12), 50% in PFIC3 (1/2) and 100% in low GGT cholestasis with an overall non-transplantation survival rate at 81.1% (30/37). Of 30 survivors with native liver, 83.3% of them became medication-free.

Adverse events
Medium-term complications identifed include diarrhea in fve patients, constipation in fve, cholangitis in six, intrahepatic refux from Y-loop in three and cystic duct stenosis in one. No dehydration, electrolyte derangements or fat-soluble vitamins defciency was noted.

Half of the patients (20/41) had complete resolution of symptoms and remained symptoms free on long-term follow-up, whilst 7 (17%) responded initially with recurrence of pruritus and abnormality of TBA level beyond 12 months and 14 (34%) had poor resolution of symptoms from cholecystocolostomy.

van Wessel, Daan B E. Impact of Genotype, Serum Bile Acids, and Surgical Biliary Diversion on Native Liver Survival in FIC1 Deficiency. Hepatology (Baltimore, Md.). 74. . 2021

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
		Total no. patients: 130 patients with compound heterozygous or homozygous predicted pathogenic ATP8B1 variants	
	Funding sources: Declared.	Recruiting Phase: -	
Evidence level: n/a	Conflict of Interests: Declared.	Inclusion criteria: All consecutive patients who had ever been under pediatric care (age 0-18 years) since 1981 in 68 referral centers across Europe (NAPPED). All cases of FIC1 deficiency enrolled in the Longitudinal Study of Genetic Causes of Intrahepatic Cholestasis since 2007 were includ (ChiLDReN).	Interventions: Surgical biliary diversion
Study type: retrospective and prospective cohort study	Randomization: -		Comparison: pre-post comparison
	Blinding: -		
	Dropout rates: -	Exclusion criteria: Patients without available genetic reports or with mutations of no identifiable patho- logical significance were excluded.	

Article nominated bei guideline expert working members

Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 8/9 stars.

Notes:

Author's conclusion: Less than half of patients with FIC1 deficiency reach adulthood with native liver. The number of PPTMs did not associate with the natural history or progno- sis of FIC1 deficiency. sBA concentrations at initial presenta- tion and after SBD provide limited prognostic information on long-term NLS.

Outcome Measures/results

Primary Itch, Bile acids, survival with native liver

Secondary Association analyses.

Results: **Short term Pruritus:**
Pruritus present before and after SBD data available in 29 patients.
Before SBD 28/29 patients (97%)vs after SBD (i.e., at least 2 months and no more than 1 year after SBD)23/29 patients (79%) (P = 0.13).
Long-term pruritus
Before and after SBD data available in 23 patients.
In 11/23 patients (48%) no improvement of pruritus
6/23 patients (26%) transient relief
6/23 patients (26%) had sustained (partial or complete) relief of pruritus.
A sustained partial or complete relief of pruritus was observed most often in FIC1-C (n = 4 of 8 [50%]), compared with FIC1-A (n = 1 of 9 [11%]) and FIC1-B (n = 1 of 6 [17%]; P = 0.03)

Serum bile acid sBA
Before vs after SBD:
Decrease in sBAs (230 [125-282] to 74 [11- 177] µmol/L; median 49% decrease; P = 0.005).
No statistically significant differences among patients with an
FIC1-A (81 [7- 191] µmol/L),
FIC1-B (74 [12- 296] µmol/L)
FIC1-C (44 [4- 136] µmol/L) (P = 0.63).

Survival with native liver
Median follow-up after SBD was 5.3 years.
After surgical biliary diversion SBD at the ages of 5, 10, 15, and 18 years of age was 46%, 58%, 65%, and 74%.

PICO 5: AG 5.3c

Schlüsselfrage:

GCS 05 AG 5.3c
P: FIC1 deficiency / PFIC type 1 - all patients
I: IBAT inhibitor
(incl. Comparison of Different dosing strategies)
#IBAT, maralixibat, odevixibat
C: Surgical biliary diversion
O: Itch, Serum bile acids, survival with native liver

Inhalt: *3 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Baumann, Ulrich 2021		Phase 2, open-label, nonrandomized, multicenter study
Loomes, Kathleen M 2022		open-label, Phase 2, international, long-term, multicenter study
Thompson, Richard J 2022		Randomized controlled trial

Cochrane Risk of Bias Tool 1 (RCT): *3 Bewertung(en)*

Baumann, Ulrich. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clinics and research in hepatology and gastroenterology. 45. . 2021

Population	Intervention / Comparison	Outcomes/Results	Methodical Notes
Evidence level: Study type: Phase 2, open-label, nonrandomized, multicenter study Number of Patients: 20 Recruiting Phase: The first patient entered the study on August 25, 2015, and the last patient completed the study on March 17, 2017. Inclusion Criteria: Eligible pediatric patients (age 1-18 years) had a diagnosis of pruritus due to chronic cholestatic disease (including but not	Intervention: Oral odevixibat was administered first as a single dose, followed by a 14-day safety observation period, and then was given daily for 4 weeks at the same dose as the initial single dose. There were 5 sequentially escalating dose cohorts: 10, 30, 60, 100, or 200 mg/kg. Comparison: Change from baseline	Primary: All efficacy endpoints were measured as change from baseline to the end of the 4-week treatment period. The primary efficacy endpoint was change in serum bile acid levels. Secondary: Secondary efficacy endpoints included changes in VAS-itch, Whitington itch, and Partial Patient-Oriented Scoring Atopic Dermatitis (PO-SCORAD) itch and sleep disturbance scores. Multiple itch assessment tools were utilized in this study due to the lack of a validated itch scale for pruritus associated with	Funding Sources: This study was sponsored by Albireo AB. Editorial and medical writing support was provided by Elizabeth Daro-Kaftan, PhD, of Peloton Advantage, LLC, an OPEN Health company, and was funded by Albireo AB. Albireo had input into the study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication. COI: Not stated Randomization: Non-randomized study

limited to PFIC, Alagille syndrome, primary sclerosing cholangitis, and biliary atresia), elevated serum total bile acids 2 times the upper limit of normal (ULN), and a score of 3 on an 11-point visual analogue scale (VAS) for itch averaged over 7 days. Exclusion Criteria: Patients were excluded from the study if they had clinical or biochemical signs of decompensated liver disease (eg, ascites); liver transplant; structural abnormality of the gastrointestinal (GI) tract (biliary diversion procedures were allowed); or pruritus caused by any condition other than chronic cholestasis (eg, treatment-refractory atopic dermatitis, other primary skin disease).	to the end of the 4-week treatment period	cholestatic liver disease in children at the time this study was conducted. Changes in autotaxin, 7a-hydroxy-4-cholesten-3-one (C4), and fibroblast growth factor 19 (FGF19) were prespecified exploratory endpoints. Results: Diagnoses included progressive familial intrahepatic cholestasis (n = 13; 3 re-entries), Alagille syndrome (n = 6), biliary atresia (n = 3), and other intrahepatic cholestasis causes (n = 2; 1 re-entry). **Serum bile acids** Mean reductions in serum bile acid levels were observed in all dose cohorts at the end of the 4-week treatment period versus baseline. Reductions in serum bile acid levels were also observed in the PFIC subgroup, which included patients with deficiencies in FIC1 (familial intrahepatic cholestasis 1; PFIC type 1), BSEP (bile salt export pump; PFIC type 2), or MDR3 (multidrug resistance 3; PFIC type 3). Overall, mean change in serum bile acid levels was - 123.1 mmol/L (range, -394 to 15) in the full analysis set and -165.1 mmol/L (range, -394 to -1.2) in patients with PFIC. In the PFIC subgroup, all patients experienced reductions in serum bile acids except 1 patient (in the 100 mg/kg cohort), whose serum bile acids changed little over the course of treatment. In the Alagille syndrome subgroup, 5 of 6 patients had reductions in serum bile acids. <u>Mean (SEM) % Change from Baseline in</u>	Blinding: Open-label study Dropout Rate/ITT-Analysis: No drop-outs Notes: Cochrane risk of bias tool (Rob)-1: 0 questions(s) were considered to be unclear risk of bias; 4 question(s) were considered to be high risk of bias Overall risk of bias: High

Serum bile acids per dose:
10 mmg/kg (n = 4): -31
30 mmg/kg (n = 6): -56
60 mmg/kg (n = 4): -63
100 mmg/kg (n = 6): -48
200 mmg/kg: (n = 4): -51

Pruritus and sleep disturbances
Improvements in mean pruritus scores across 3 separate scales and in mean sleep scores were observed with all doses of odevixibat at the end of the 4-week treatment period versus baseline, except for the lowest dose investigated. Similar improvements in pruritus and sleep scores were observed in the subgroup of patients with PFIC. In this subgroup, mean change in VAS-itch scores was - 2.7 (range, -5.9 to 0.4); mean change in PO-SCORAD itch score was - 2.5 (range, -6 to 0.3); mean change in Whitington itch score was - 1.1 (range, -3 to 0.1); and mean change in PO-SCORAD sleep disturbance score was - -2.4 (range, -5.8 to 0.4). In the Alagille syndrome subgroup, pruritus and sleep scores improved in most patients (range of change from baseline scores: VAS-itch, - 6.1 to 0.4; PO-SCORAD itch, - 6.7 to - 0.03; Whitington itch, - 1.6 to 0.8; POSCORAD sleep, - 5.5 to 0.7).

Mean SEM Change from Baseline per dose
10 mmg/kg (n = 4): -1.5
30 mmg/kg (n = 6): -2.0
60 mmg/kg (n = 4): -1.9
100 mmg/kg (n = 6): -2.8
200 mmg/kg: (n = 4): -2.3

Change in liver enzyme value
At study baseline, ALT was above the ULN in all patients and highly variable across dose groups (range, 33 to 390 U/L). At the end of treatment, mean change in ALT was 15 U/L, but individual values ranged from -307 to 317 U/L. AST showed a similar pattern as ALT during the study, with large variation in baseline levels; the overall mean change in AST at the end of treatment was 8 U/L, with individual values ranging from -110 to 275 U/L. There was an overall decrease in mean total bilirubin during the study (baseline: 40 mmol/L; change to end of treatment: -0.3 mmol/L).

Adverse events
Odevixibat was well tolerated, and all patients completed treatment. Most AEs were mild, transient, and considered unrelated to treatment. Of the 24 patient enrollments, 18 (75%) experienced an AE during the study. AEs reported in >10% of patients were ear infection and pyrexia (n = 3 [12.5%], each), which were considered mild, non-serious, and unrelated to treatment. There were no SAEs considered related to treatment, and 2 SAEs unrelated to odevixibat occurred in the 100 mg/kg cohort (gastroenteritis and influenza).

Author's Conclusion: Orally administered odevixibat was well tolerated, reduced serum bile acids, and

improved pruritus and sleep disturbance in children with cholestatic diseases.

Loomes, Kathleen M. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. Hepatology communications. 6. . 2022

Population	Intervention / Comparison	Outcomes/Results	Methodical Notes
Evidence level: Study type: open-label, Phase 2, international, long-term, multicenter study Number of Patients: 33 (FIC1 deficiency PFIC 1, n = 8), PSEP deficiency (PFIC 2 n = Recruiting Phase: February 2014 and July 2015. Inclusion Criteria: 12months to 18years of age; A diagnosis of PFIC (as defined by the presence of intrahepatic cholestasis [sBA levels > 3 times the upper limit of normal (ULN) for age] and two documented mutated alleles in either ATP8B1 or ABCB11, or evidence of chronic liver disease, with one or more of the following criteria: >6 months' duration of biochemical or clinical abnormalities, pathologic evidence of progressive liver disease, or is a sibling of a known individual affected by PFIC); and Gamma glutamyltransferase levels <100IU/L at the time of screening. Exclusion Criteria: severe diarrhea, surgical disruption of the enterohepatic circulation, liver transplantation, decompensated liver cirrhosis, alanine aminotransaminase (ALT) levels >15 times ULN at time of screening, and history or presence of other concomitant liver disease	Intervention: Maralixibat 266 mmg/kg once daily (weeks 0 - 72), Maralixibat 266mmg/kg twice daily (week 72 onwards) Comparison: Pre-post comparison	Primary: change in mean fasting sBA levels from baseline to Week 13 in the overall intent-to-treat (ITT) study population Secondary: mean change in observer-rated pruritus (Itch Reported Outcome Observer [ItchRO(Obs) score from baseline to Week 13 in the overall ITT study population. Other secondary efficacy endpoints included the mean changes from baseline to Week 13 in total cholesterol, low-density and high-density lipoprotein cholesterol (LDL-C and HDL-C, respectively), and serum triglyceride levels in the overall ITT study population Results: Thirty-three patients, ranging from 12 months to 18 years of age, were enrolled. Eight had FIC1 deficiency and 25 had BSEP deficiency. Serum bile acid Within the overall ITT study population (all 33 enrolled patients; PFIC1 and PFIC2 combined), there was no significant decrease in sBA levels from baseline to Week 13 (−16.9µmol/L [95% confidence interval (CI) 74.830, 41.070; p = 0.884]). Week 72: Serum bile acids FIC1 deficiency: +22.5 (−82.34, 127.28) n = 6, p = 0.605 t-BSEP deficiency: −3.3 (−135.55, 128.88), n = 4, p = 0.941 nt-BSEP deficiency: −38.1 (−151.49, 75.23), n = 14, p = 0.480 All BSEP deficiency: −30.4 (−117.84, 57.04) n = 18, p	Funding Sources: Mirum Pharmaceuticals. COI: Stated, see full text article. Randomization: Non-randomized study Blinding: Open-label study, no blinding was performed Dropout Rate/ITT- Analysis: ITT-analysis was performed Notes: Cochrane risk of bias tool (Rob)-1: 0 questions(s) were considered to be unclear risk of bias; 4 question(s) were considered to be high risk of bias Overall risk of bias: High

= 0.473
Overall: −17.2 (−84.70, 50.34), n = 24, p = 0.604

Week 240:
Serum bile acids
FIC1 deficiency: −17.6 (−106.10, 70.97), n = 4, p = 0.573
Nt-PSEP deficiency: −220.3 (−368.74, −71.84), n = 8, p = 0.010
Overall: −152.7 (−264.35, −41.08), n = 12, p =0.012

Pruritus
Pruritus significantly improved by Week 13 in the ITT population, with a mean reduction from baseline in ItchRO(Obs) score of −0.8 (95% CI −1.04, −0.53; p = 0.002).

Week 72:
Pruritus (ItchRO)
FIC1 deficiency: −0.7 (−1.75, 0.34), n = 6, p = 0.142
t-BSEP deficiency: −1.4 (−2.68, −0.17), n = 4, p = 0.037
nt-BSEP deficiency: −1.0 (−1.42, −0.54), n = 18, p<0.001
All BSEP deficiency: −1.1 (−1.44, −0.67), n = 22, p <0.001
Overall: −1.0 (−1.33, −0.64), n = 28, p <0.001

Week 240:
Pruritus (ItchRO)
FIC1 deficiency: −0.9 (−3.65, 1.79), n = 2, p = 0.144
Nt-PSEP deficiency: −1.7 (−2.60, −0.86), n = 8, p = 0.002
Overall: −1.6 (−2.27, −0.87), n = 10, p <0.007

Transplant-free survival
All sBA responders demonstrated transplant-free survival after > 5 years of receiving maralixibat

compared with none of the sBA nonresponders ($p < 0.001$).
Two sBA responders, who were listed for liver transplantation (for the indication of refractory pruritus) at the beginning of the study, improved sufficiently to be removed from the transplant wait list.

Biochemical assessments
sBA responders experienced improvements and/or normalization of serum ALT, AST, and bilirubin levels (if elevated at baseline). After treatment with maralixibat, the mean level of serum 7α-C4 increased in patients with nt-BSEP, gradually increasing throughout the study, and reaching statistical significance at Week 240 (+26.29 ng/ml, 95% CI 4.07, 48.50; $p = 0.027$).

Safety and tolerability
Throughout the study, maralixibat was generally safe and well tolerated. All patients experienced ≥ 1 TEAE, with most being mild or moderate in severity (58%) and transient in nature. The most common TEAEs were pyrexia (20 [61%] patients), diarrhea (19 [58%] patients), and cough (18 [55%] patients). Eight patients (1 with FIC1 deficiency, 7 with BSEP deficiency) discontinued maralixibat due to an adverse event during the study (4 due to nonserious events of increases in serum bilirubin; 1 due to a nonserious event of pancreatitis; 1 due to a nonserious event of decreased vitamin E; 1 due to a nonserious event of pruritus; and 1 due to a nonserious event of hepatic mass [reported as a Grade 1 event of liver nodules, resulting in the patient subsequently undergoing liver transplantation]). A total of 15 patients had serious TEAEs reported during the study, of which abdominal pain, diarrhea, and gastroenteritis were the only SAEs reported in at least 1 patient (2 patients each). No deaths were reported during the study

		Author's Conclusion: Response to maralixibat was dependent on progressive familial intrahepatic cholestasis subtype, and 6 of 19 patients with nt-BSEP experienced rapid and sustained reductions in sBA levels. The 7 responders survived with native liver and experienced clinically significant reductions in pruritus and meaningful improvements in growth and QoL. Maralixibat may represent a well-tolerated alternative to surgical intervention.	

Thompson, Richard J. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The lancet. Gastroenterology & hepatology. 7. . 2022

Population	Intervention / Comparison	Outcomes/Results	Methodical Notes
Evidence level: Study type: Randomized controlled trial Number of Patients: 62 Recruiting Phase: Between June 21, 2018, and Feb 10, 2020 Inclusion Criteria: **Setting:** multicentre study conducted at 33 sites in the USA, Canada, Europe, Australia, and the Middle East **Inclusion criteria:** Children (aged 0·5 to 18 years) with a clinical diagnosis of PFIC1 or PFIC2 and genetic confirmation of biallelic pathogenic mutations in the ATP8B1 (ie, PFIC1) or ABCB11 (ie, PFIC2) genes, elevated serum bile acids (≥100 μmol/L), history of significant pruritus as determined by the investigator, and an average caregiverreported observed scratching score of 2 or greater (calculated from daily electronic diary [eDiary] entries) in the 14 days preceding randomisation were eligible for inclusion.	Intervention: odevixibat 40 μg/kg (n = 23), or odevixibat 120 μg/kg (n = 19) Comparison: once a day oral placebo (n = 20)	Primary: proportion of a patient's positive pruritus assessments (defined as a scratching score ≤1 or at least a 1-point reduction from baseline on the ObsRO PRUCISION instrument) over 24 weeks, proportion of patients with a serum bile acid response (defined as a ≥70% reduction from baseline in fasting serum bile acids or serum bile acids ≤70 μmol/L) at week 24. Secondary: change from baseline to weeks 12 and 24 in fasting serum bile acids, serum ALT, and growth; the proportion of patients with a pruritus response at weeks 12 and 24 (ie, ≥1-point drop on the ObsRO pruritus measure); the number of patients undergoing surgical interruption of the enterohepatic circulation or liver transplantation; change from baseline in sleep parameters (ie, percentage of days requiring help falling asleep, requiring soothing, sleeping with the caregiver, seeing blood due to scratching, and taking medication to	Funding Sources: Albireo Pharma. The study funder, Albireo Pharma, had input into the study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication. COI: Stated, see full text article. Randomization: Computer-based block randomization was performed Blinding: Double-blind study (patients, clinicians, and study staff) Dropout Rate/ITT-Analysis: Overall, 49 (79%) of 62 patients completed the 24-week treatment period. 11 patients (placebo, n=5; odevixibat 40 μg/kg per day, n=4; odevixibat 120 μg/kg per day, n=2) discontinued treatment due to patient or caregiver judgment of no improvement or intolerable symptoms (ie, perceived lack of efficacy, as patients and clinicians were blinded to study outcomes until the last patient completed the study) and rolled over

Exclusion Criteria: Patients with two mutations in ABCB11 predicting a complete absence of functional bile salt export pump protein, a medical history or ongoing presence of other types of liver disease (eg, biliary atresia, benign recurrent intrahepatic cholestasis, liver cancer, histopathologic evidence of non-PFIC aetiology of cholestasis); diseases or conditions known to interfere with bile acid metabolism (eg, inflammatory bowel disease); chronic (>3 months) diarrhoea; active, clinically significant, acute or chronic infection or infection requiring hospitalisation or parenteral anti-infective treatment within 4 weeks of treatment start; or chronic kidney disease, biliary diversion surgery within the 6 months preceding the screening period; had a liver transplant or one planned within 6 months of randomisation; signs of decompensated liver disease (eg, ascites); or pruritus caused by any condition other than PFIC (eg, treatment-refractory atopic dermatitis, other primary pruritic skin disease, exposure to an investigational drug, biologic agent, or medical device within 30 days preceding screening or five half-lives of the study agent, whichever was longer, and previous treatment with an IBAT inhibitor if there was no pruritus response to treatment. Patients with laboratory parameters of international normalised ratio greater than 1·4, serum alanine aminotransferase (ALT) greater than 10 times the upper limit of normal at screening, serum ALT greater than 15 times the upper limit of normal during the

induce sleep based on ObsRO assessments as well as difficulty falling asleep and difficulty staying asleep based on patient-reported outcome [PRO] assessments) by 4-week intervals over the 24-week treatment period; the proportion of positive pruritus assessments (itch score ≤1, or at least a 1-point reduction from baseline) over 24 weeks at the patient level based on PRO assessments; proportion of positive pruritus assessments at the patient level based on AM, PM, and AM plus PM ObsRO scores over the intervals of 0–4 weeks, 0–8 weeks, 0–12 weeks, 0–18 weeks, 0–24 weeks, and in each 4-week interval; and number and percentage of patients who had a positive pruritus assessment more than 50% of the time during the 24-week treatment period. Although the secondary outcome of proportion of patients with pruritus response at weeks 12 and 24 based on the PRO instrument was specified in protocol, the small number of available PRO assessments precluded a determination of a threshold for clinically meaningful change in pruritus; therefore, this secondary outcome could not be assessed.
Results: Pruritus (ObsRO instrument) Treatment with odevixibat overall, and separately, at doses of 40 µg/kg per day and 120 µg/kg per day, led to statistically significant improvements in pruritus compared with placebo over the 24-week treatment period based on the ObsRO instrument: Model-adjusted (least squares) mean proportion of Positive

into the long-term extension study before completing 24 weeks of treatment. Additionally, one patient treated with odevixibat 40 µg/kg per day discontinued due to non-compliance and inability to travel to the clinic, and one patient treated with odevixibat 120 µg/kg per day discontinued early due to a TEAE of diarrhoea.
Notes: Cochrane risk of bias tool (Rob)-1: 0 questions(s) were considered to be unclear risk of bias; 0 question(s) were considered to be high risk of bias
Overall risk of bias: Low

last 6 months, and total bilirubin greater than 10 times the upper limit of normal at screening were excluded.

Pruritus Assessments was significantly higher with odevixibat versus placebo (55% [SE 8] in the combined odevixibat group [58% in the 40 µg/kg per day group and 52% in the 120 µg/kg per day group] vs 30% [SE 9] in the placebo group; model-adjusted mean difference 25·0% [95% CI 8·5−41·5]; p=0·0038).

Serum bile acid response

The percentage of patients with serum bile acid response was also significantly higher with odevixibat versus placebo (14 [33%] of 42 patients in the combined odevixibat group [10 in the 40 µg/kg per day group and four in the 120 µg/kg per day group] vs none of 20 in the placebo group; adjusting for stratification factor [PFIC type], the proportion difference was 30·7% [95% CI 12·6−48·8; p=0·0030]).

Adverse events

Overall, 35 (83%) of the 42 patients receiving odevixibat experienced any TEAE; a similar rate was observed in patients receiving placebo (17 [85%] of 20; table 2). The overall rate of TEAEs was similar between odevixibat dose groups. Most TEAEs were mild or moderate in severity. The most common treatment-emergent adverse events (TEAEs) were diarrhoea or frequent bowel movements (13 [31%] of 42 for odevixibat vs two [10%] of 20 for placebo) and fever (12 [29%] of 42 vs five [25%] of 20); serious TEAEs occurred in three (7%) of 42 odevixibat-treated patients and in five (25%) of 20 placebo-treated patients.

Subgroup- analyses for PFIC1 and PFIC2
The mean proportion of positive pruritus assessments in odevixibat-treated patients with PFIC1 during 24 weeks of treatment appeared to be higher than that in patients with PFIC1 treated with placebo; similar effects were observed for odevixibat treated versus placebo-treated patients with PFIC2

The proportion of odevixibat-treated patients with PFIC1 who met serum bile acid response criteria at week 24 was 17% (two of 12) and for those with PFIC2 it was 40% (12 of 30), whereas no placebo-treated patients in either subgroup had a serum bile acid response

Author's Conclusion: In children with PFIC, odevixibat effectively reduced pruritus and serum bile acids versus placebo and was generally well tolerated. Odevixibat, administered as once a day oral capsules, is a non-surgical, pharmacological option to interrupt the enterohepatic circulation in patients with PFIC.

PICO 6: AG 5.3d

Schlüsselfrage:

GCS 06 AG 5.3d
P: FIC1 deficiency / PFIC type 1 - adult patients with periodic course #BRIC, FIC1, periodic
I: Nasobiliary drainage / tube
C: Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine
O: Itch, Serum bile acids

Inhalt: *3 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Jannone, Giulia 2020	n/a	Case series
Stapelbroek, Janneke M 2006	n/a	Case series
Yakar, Tolga 2016	n/a	Retrospective cohort study

JBI Checklist for Case Series: *2 Bewertung(en)*

Jannone, Giulia. Nasobiliary drainage prior to surgical biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis type II. European journal of pediatrics. 179. . 2020

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Case series	Funding sources: Declared. Conflict of Interests: Declared. Randomization: - Blinding: - Dropout rates: -	Number of patients: 3 PFIC type 2 (PIFC 2) patients Recruitung Phase: Between 2011 and 2019. Inclusion criteria: Patients were retrospectively identified in the Pediatric Hepatology database of the Cliniques Universitaires Saint- Luc. The inclusion criteria were:(1) confirmed diagnosis of cholestatic liver disease and (2) NBD followed by surgical biliary diversion. Exclusion criteria: -	Interventions: transient endoscopic nasobiliary drainage (NBD) prior to PIBD surgery Comparison: -
Notes:	Joana-Briggs Institute (JBI) checklist for case series: 2 questions(s) were answered with 'no' and considered to be of high risk of bias (points 4,5) Author's conclusion: Our limited data suggest that NBD is a safe and effective way to predict pruritus response before performing permanent biliary diversion surgery in PFIC patients		

Outcome measures/results	Primary Pruritus, Adverse events. Secondary -	Results: Two patients repeatedly responded to NBD and presented with complete pruritus resolution after subsequent PIBD. NBD failed technically in the third patient, and PIBD was partially successful. Mild post-endoscopic biological pancre- atitis occurred in 2/6 NBD procedures and resolved spontaneously. The only adverse effect observed within 7 years post-PIBD was very mild transient osmotic diarrhea.

Stapelbroek, Janneke M. Nasobiliary drainage induces long-lasting remission in benign recurrent intrahepatic cholestasis. Hepatology (Baltimore, Md.). 43. . 2006

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Case series	Funding sources: n.s. Conflict of Interests: n.s. Randomization: - Blinding: - Dropout rates: -	Number of patients: 3 BRIC patients Recruitung Phase: n.s. Inclusion criteria: n.s. Exclusion criteria: n.s.	Interventions: nasobiliary drainage Comparison: pre-post comparison

Notes:	**Article nominated bei guideline expert working members** Joana-Briggs Institute (JBI) checklist for case series: 4 questions(s) were answered with 'no' and considered to be of high risk of bias (points 1,4,6,9) Author's conclusion: In conclusion, we propose that temporary endoscopic nasobiliary drainage should be considered in cholestatic BRIC patients
Outcome measures/results	Primary Pruritus, serum bile acids Secondary -

Results: Pruritus:
1: Pruritus disap- peared within 24 hours, with normalization of serum bile salts.
2: Pruritus disappeared within 24 hours, with normalization of serum bile salt concentrations
3: not reported.

Bile salts in the first hour of nasobiliary drainage: (mol%)
72 vs. 83 vs. 78 in patient 1,2,3; reference value 69 ±2 (mean ±SEM).

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: *1 Bewertung(en)*

Yakar, Tolga. Nasobiliary Drainage for Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis in Patients Refractory to Standard Therapy. Clinical and investigative medicine. Medecine clinique et experimentale. 39. . 2016

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions

Evidence level: n/a Study type: Retrospective cohort study	Funding sources: Not declared. Conflict of Interests: Not declared. Randomization: - Blinding: - Dropout rates: -	Total no. patients: 33 consecutive BRIC patients Recruiting Phase: Jan 2009 - Dec 2014. Inclusion criteria: (a) at lease two episodes of jaundice seperated by a symptom-free interval lasting several months to years; (b) laboratory results suggestive of intrahepatic cholestasis; (c) severe pruritus secondary to cholestasis (d) liver histology demonstrating centrilobular cholestasis (e) normal intrahepatic and extrahepatic bile ducts confirmed by cholangiography (f) absence of factors known to be associated with cholestasis (drugs, pregnancy). Exclusion criteria: -	Interventions: Nasobiliary drainage Comparison: pre-post comparison
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 6/9 stars. Downgrade due to 0 stars in comparability domain. Author's conclusion: NBD effectively eliminates BRIC in all patients and improves biomarkers of cholestasis. It can be suggested that patients with attacks of BRIC can be treated with temporary endoscopic NBD; however, the results of this study should be confirmed by prospective studies in the future.		
Outcome Measures/results	Primary Bile output, liver biochemistry (total bilirubin, direct bilirubin, AST, ALT, ALP). Secondary Adverse events.	Results: **Total bilirubin (indirect for serum bile acids).** Pre-post comparison of NBD: 23.7±3.2 vs 16.6±3.3, p<0.001 **Direct bilirubin (indirect for serum bile acids).** Pre-post comparison of NBD: 20.6±8.2 vs 14.0±3.1, p<0.001 **Adverse events** total rate 18.2% Minor AEs such as rhinorrhea, hoarseness, difficulty in face washing, difficulty in taking medicine, constant worry about the catheter and fatigue were observed in 10/16 cases (62.5%) All minor AEs resolved completely with appropriate medical management. In one case, PEP developed. There was no mortality associated with NBD. The most frequently encountered AE associated was sore throat (6 cases, 37.5%).	

PICO 7: AG 5.6a

Schlüsselfrage:

GCS 07 AG 5.6a
P: BSEP deficiency / PFIC type 2
I:IBAT inhibitor
(incl. Comparison of Different dosing strategies)
#IBAT, maralixibat, odevixibat
C: Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine
OR PLACEBO
O: Itch, Serum bile acids

Inhalt: *3 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Baumann, Ulrich 2021		Phase 2, open-label, nonrandomized, multicenter study
Loomes, Kathleen M 2022		open-label, Phase 2, international, long-term, multicenter study
Thompson, Richard J 2022		Randomized controlled trial

Cochrane Risk of Bias Tool 1 (RCT): *3 Bewertung(en)*

Baumann, Ulrich. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clinics and research in hepatology and gastroenterology. 45. . 2021

Population	Intervention / Comparison	Outcomes/Results	Methodical Notes
Evidence level: Study type: Phase 2, open-label, nonrandomized, multicenter study Number of Patients: 20 Recruiting Phase: The first patient entered the study on August 25, 2015, and the last patient completed the study on March 17, 2017. Inclusion Criteria: Eligible pediatric patients (age 1-18 years) had a diagnosis of pruritus due to chronic cholestatic disease (including but not	Intervention: Oral odevixibat was administered first as a single dose, followed by a 14-day safety observation period, and then was given daily for 4 weeks at the same dose as the initial single dose. There were 5 sequentially escalating dose cohorts: 10, 30, 60, 100, or 200 mg/kg. Comparison: Change from baseline	Primary: All efficacy endpoints were measured as change from baseline to the end of the 4-week treatment period. The primary efficacy endpoint was change in serum bile acid levels. Secondary: Secondary efficacy endpoints included changes in VAS-itch, Whitington itch, and Partial Patient-Oriented Scoring Atopic Dermatitis (PO-SCORAD) itch and sleep disturbance scores. Multiple itch assessment tools were utilized in this study due to the lack of a validated itch scale for pruritus associated with	Funding Sources: This study was sponsored by Albireo AB. Editorial and medical writing support was provided by Elizabeth Daro-Kaftan, PhD, of Peloton Advantage, LLC, an OPEN Health company, and was funded by Albireo AB. Albireo had input into the study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication. COI: Not stated Randomization: Non-randomized study

limited to PFIC, Alagille syndrome, primary sclerosing cholangitis, and biliary atresia), elevated serum total bile acids 2 times the upper limit of normal (ULN), and a score of 3 on an 11-point visual analogue scale (VAS) for itch averaged over 7 days. Exclusion Criteria: Patients were excluded from the study if they had clinical or biochemical signs of decompensated liver disease (eg, ascites); liver transplant; structural abnormality of the gastrointestinal (GI) tract (biliary diversion procedures were allowed); or pruritus caused by any condition other than chronic cholestasis (eg, treatment-refractory atopic dermatitis, other primary skin disease).	to the end of the 4-week treatment period	cholestatic liver disease in children at the time this study was conducted. Changes in autotaxin, 7a-hydroxy-4-cholesten-3-one (C4), and fibroblast growth factor 19 (FGF19) were prespecified exploratory endpoints. Results: Diagnoses included progressive familial intrahepatic cholestasis (n = 13; 3 re-entries), Alagille syndrome (n = 6), biliary atresia (n = 3), and other intrahepatic cholestasis causes (n = 2; 1 re-entry). **Serum bile acids** Mean reductions in serum bile acid levels were observed in all dose cohorts at the end of the 4-week treatment period versus baseline. Reductions in serum bile acid levels were also observed in the PFIC subgroup, which included patients with deficiencies in FIC1 (familial intrahepatic cholestasis 1; PFIC type 1), BSEP (bile salt export pump; PFIC type 2), or MDR3 (multidrug resistance 3; PFIC type 3). Overall, mean change in serum bile acid levels was - 123.1 mmol/L (range, -394 to 15) in the full analysis set and -165.1 mmol/L (range, -394 to -1.2) in patients with PFIC. In the PFIC subgroup, all patients experienced reductions in serum bile acids except 1 patient (in the 100 mg/kg cohort), whose serum bile acids changed little over the course of treatment. In the Alagille syndrome subgroup, 5 of 6 patients had reductions in serum bile acids. <u>Mean (SEM) % Change from Baseline in</u>	Blinding: Open-label study Dropout Rate/ITT-Analysis: No drop-outs Notes: Cochrane risk of bias tool (Rob)-1: 0 questions(s) were considered to be unclear risk of bias; 4 question(s) were considered to be high risk of bias Overall risk of bias: High

Serum bile acids per dose:
10 mmg/kg (n = 4): -31
30 mmg/kg (n = 6): -56
60 mmg/kg (n = 4): -63
100 mmg/kg (n = 6): -48
200 mmg/kg: (n = 4): -51

Pruritus and sleep disturbances
Improvements in mean pruritus scores across 3 separate scales and in mean sleep scores were observed with all doses of odevixibat at the end of the 4-week treatment period versus baseline, except for the lowest dose investigated. Similar improvements in pruritus and sleep scores were observed in the subgroup of patients with PFIC. In this subgroup, mean change in VAS-itch scores was - 2.7 (range, 5.9 to 0.4); mean change in PO-SCORAD itch score was - 2.5 (range, 6 to 0.3); mean change in Whitington itch score was - 1.1 (range, 3 to 0.1); and mean change in PO-SCORAD sleep disturbance score was - 2.4 (range, 5.8 to 0.4). In the Alagille syndrome subgroup, pruritus and sleep scores improved in most patients (range of change from baseline scores: VAS-itch, - 6.1 to 0.4; PO-SCORAD itch, - 6.7 to 0.03; Whitington itch, - 1.6 to 0.8; POSCORAD sleep, - 5.5 to 0.7).

Mean SEM Change from Baseline per dose
10 mmg/kg (n = 4): -1.5
30 mmg/kg (n = 6): -2.0
60 mmg/kg (n = 4): -1.9
100 mmg/kg (n = 6): -2.8
200 mmg/kg: (n = 4): -2.3

Change in liver enzyme value
At study baseline, ALT was above the ULN in all patients and highly variable across dose groups (range, 33 to 390 U/L). At the end of treatment, mean change in ALT was 15 U/L, but individual values ranged from 307 to 317 U/L. AST showed a similar pattern as ALT during the study, with large variation in baseline levels; the overall mean change in AST at the end of treatment was 8 U/L, with individual values ranging from 110 to 275 U/L. There was an overall decrease in mean total bilirubin during the study (baseline: 40 mmol/L; change to end of treatment: 0.3 mmol/L).

Adverse events
Odevixibat was well tolerated, and all patients completed treatment. Most AEs were mild, transient, and considered unrelated to treatment. Of the 24 patient enrollments, 18 (75%) experienced an AE during the study. AEs reported in >10% of patients were ear infection and pyrexia (n = 3 [12.5%], each), which were considered mild, non-serious, and unrelated to treatment. There were no SAEs considered related to treatment, and 2 SAEs unrelated to odevixibat occurred in the 100 mg/kg cohort (gastroenteritis and influenza).

Author's Conclusion: Orally administered odevixibat was well tolerated, reduced serum bile acids, and

improved pruritus and sleep disturbance in children with cholestatic diseases.

Loomes, Kathleen M. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. Hepatology communications. 6. . 2022

Population	Intervention / Comparison	Outcomes/Results	Methodical Notes
Evidence level: Study type: open-label, Phase 2, international, long-term, multicenter study Number of Patients: 33 (FIC1 deficiency PFIC 1, n = 8), PSEP deficiency (PFIC 2 n = Recruiting Phase: February 2014 and July 2015. Inclusion Criteria: 12months to 18years of age; A diagnosis of PFIC (as defined by the presence of intrahepatic cholestasis [sBA levels > 3 times the upper limit of normal (ULN) for age] and two documented mutated alleles in either ATP8B1 or ABCB11, or evidence of chronic liver disease, with one or more of the following criteria: >6 months' duration of biochemical or clinical abnormalities, pathologic evidence of progressive liver disease, or is a sibling of a known individual affected by PFIC); and Gamma glutamyltransferase levels <100IU/L at the time of screening. Exclusion Criteria: severe diarrhea, surgical disruption of the enterohepatic circulation, liver transplantation, decompensated liver cirrhosis, alanine aminotransaminase (ALT) levels >15 times ULN at time of screening, and history or presence of other concomitant liver disease	Intervention: Maralixibat 266 mmg/kg once daily (weeks 0 - 72), Maralixibat 266mmg/kg twice daily (week 72 onwards) Comparison: Pre-post comparison	Primary: change in mean fasting sBA levels from baseline to Week 13 in the overall intent-to-treat (ITT) study population Secondary: mean change in observer-rated pruritus (Itch Reported Outcome Observer [ItchRO(Obs) score from baseline to Week 13 in the overall ITT study population. Other secondary efficacy endpoints included the mean changes from baseline to Week 13 in total cholesterol, low-density and high-density lipoprotein cholesterol (LDL-C and HDL-C, respectively), and serum triglyceride levels in the overall ITT study population Results: Thirty-three patients, ranging from 12 months to 18 years of age, were enrolled. Eight had FIC1 deficiency and 25 had BSEP deficiency. Serum bile acid Within the overall ITT study population (all 33 enrolled patients; PFIC1 and PFIC2 combined), there was no significant decrease in sBA levels from baseline to Week 13 (−16.9µmol/L [95% confidence interval (CI) 74.830, 41.070; p = 0.884]). Week 72: Serum bile acids FIC1 deficiency: +22.5 (−82.34, 127.28) n = 6, p = 0.605 t-BSEP deficiency: −3.3 (−135.55, 128.88), n = 4, p = 0.941 nt-BSEP deficiency: −38.1 (−151.49, 75.23), n = 14, p = 0.480 All BSEP deficiency: −30.4 (−117.84, 57.04) n = 18, p	Funding Sources: Mirum Pharmaceuticals. COI: Stated, see full text article. Randomization: Non-randomized study Blinding: Open-label study, no blinding was performed Dropout Rate/ITT- Analysis: ITT-analysis was performed Notes: Cochrane risk of bias tool (Rob)-1: 0 questions(s) were considered to be unclear risk of bias; 4 question(s) were considered to be high risk of bias Overall risk of bias: High

= 0.473
Overall: −17.2 (−84.70, 50.34), n = 24, p = 0.604

Week 240:
Serum bile acids
FIC1 deficiency: −17.6 (−106.10, 70.97), n = 4, p = 0.573
Nt-PSEP deficiency: −220.3 (−368.74, −71.84), n = 8, p = 0.010
Overall: −152.7 (−264.35, −41.08), n = 12, p =0.012

Pruritus
Pruritus significantly improved by Week 13 in the ITT population, with a mean reduction from baseline in ItchRO(Obs) score of −0.8 (95% CI −1.04, −0.53; p = 0.002).

Week 72:
Pruritus (ItchRO)
FIC1 deficiency: −0.7 (−1.75, 0.34), n = 6, p = 0.142
t-BSEP deficiency: −1.4 (−2.68, −0.17), n = 4, p = 0.037
nt-BSEP deficiency: −1.0 (−1.42, −0.54), n = 18, p<0.001
All BSEP deficiency: −1.1 (−1.44, −0.67), n = 22, p <0.001
Overall: −1.0 (−1.33, −0.64), n = 28, p <0.001

Week 240:
Pruritus (ItchRO)
FIC1 deficiency: −0.9 (−3.65, 1.79), n = 2, p = 0.144
Nt-PSEP deficiency: −1.7 (−2.60, −0.86), n = 8, p = 0.002
Overall: −1.6 (−2.27, −0.87), n = 10, p <0.007

Transplant-free survival
All sBA responders demonstrated transplant-free survival after > 5 years of receiving maralixibat

compared with none of the sBA nonresponders ($p < 0.001$).
Two sBA responders, who were listed for liver transplantation (for the indication of refractory pruritus) at the beginning of the study, improved sufficiently to be removed from the transplant wait list.

Biochemical assessments
sBA responders experienced improvements and/or normalization of serum ALT, AST, and bilirubin levels (if elevated at baseline). After treatment with maralixibat, the mean level of serum 7α-C4 increased in patients with nt-BSEP, gradually increasing throughout the study, and reaching statistical significance at Week 240 (+26.29 ng/ml, 95% CI 4.07, 48.50; $p = 0.027$).

Safety and tolerability
Throughout the study, maralixibat was generally safe and well tolerated. All patients experienced ≥ 1 TEAE, with most being mild or moderate in severity (58%) and transient in nature. The most common TEAEs were pyrexia (20 [61%] patients), diarrhea (19 [58%] patients), and cough (18 [55%] patients). Eight patients (1 with FIC1 deficiency, 7 with BSEP deficiency) discontinued maralixibat due to an adverse event during the study (4 due to nonserious events of increases in serum bilirubin; 1 due to a nonserious event of pancreatitis; 1 due to a nonserious event of decreased vitamin E; 1 due to a nonserious event of pruritus; and 1 due to a nonserious event of hepatic mass [reported as a Grade 1 event of liver nodules, resulting in the patient subsequently undergoing liver transplantation]). A total of 15 patients had serious TEAEs reported during the study, of which abdominal pain, diarrhea, and gastroenteritis were the only SAEs reported in at least 1 patient (2 patients each). No deaths were reported during the study

			Author's Conclusion: Response to maralixibat was dependent on progressive familial intrahepatic cholestasis subtype, and 6 of 19 patients with nt-BSEP experienced rapid and sustained reductions in sBA levels. The 7 responders survived with native liver and experienced clinically significant reductions in pruritus and meaningful improvements in growth and QoL. Maralixibat may represent a well-tolerated alternative to surgical intervention.

Thompson, Richard J. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The lancet. Gastroenterology & hepatology. 7. . 2022

Population	Intervention / Comparison	Outcomes/Results	Methodical Notes
Evidence level: Study type: Randomized controlled trial Number of Patients: 62 Recruiting Phase: Between June 21, 2018, and Feb 10, 2020 Inclusion Criteria: **Setting:** multicentre study conducted at 33 sites in the USA, Canada, Europe, Australia, and the Middle East **Inclusion criteria:** Children (aged 0·5 to 18 years) with a clinical diagnosis of PFIC1 or PFIC2 and genetic confirmation of biallelic pathogenic mutations in the ATP8B1 (ie, PFIC1) or ABCB11 (ie, PFIC2) genes, elevated serum bile acids (≥100 μmol/L), history of significant pruritus as determined by the investigator, and an average caregiverreported observed scratching score of 2 or greater (calculated from daily electronic diary [eDiary] entries) in the 14 days preceding randomisation were eligible for inclusion.	Intervention: odevixibat 40 μg/kg (n = 23), or odevixibat 120 μg/kg (n = 19) Comparison: once a day oral placebo (n = 20)	Primary: proportion of a patient's positive pruritus assessments (defined as a scratching score ≤1 or at least a 1-point reduction from baseline on the ObsRO PRUCISION instrument) over 24 weeks, proportion of patients with a serum bile acid response (defined as a ≥70% reduction from baseline in fasting serum bile acids or serum bile acids ≤70 μmol/L) at week 24. Secondary: change from baseline to weeks 12 and 24 in fasting serum bile acids, serum ALT, and growth; the proportion of patients with a pruritus response at weeks 12 and 24 (ie, ≥1-point drop on the ObsRO pruritus measure); the number of patients undergoing surgical interruption of the enterohepatic circulation or liver transplantation; change from baseline in sleep parameters (ie, percentage of days requiring help falling asleep, requiring soothing, sleeping with the caregiver, seeing blood due to scratching, and taking medication to	Funding Sources: Albireo Pharma. The study funder, Albireo Pharma, had input into the study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication. COI: Stated, see full text article. Randomization: Computer-based block randomization was performed Blinding: Double-blind study (patients, clinicians, and study staff) Dropout Rate/ITT-Analysis: Overall, 49 (79%) of 62 patients completed the 24-week treatment period. 11 patients (placebo, n=5; odevixibat 40 μg/kg per day, n=4; odevixibat 120 μg/kg per day, n=2) discontinued treatment due to patient or caregiver judgment of no improvement or intolerable symptoms (ie, perceived lack of efficacy, as patients and clinicians were blinded to study outcomes until the last patient completed the study) and rolled over

Exclusion Criteria: Patients with two mutations in ABCB11 predicting a complete absence of functional bile salt export pump protein, a medical history or ongoing presence of other types of liver disease (eg, biliary atresia, benign recurrent intrahepatic cholestasis, liver cancer, histopathologic evidence of non-PFIC aetiology of cholestasis); diseases or conditions known to interfere with bile acid metabolism (eg, inflammatory bowel disease); chronic (>3 months) diarrhoea; active, clinically significant, acute or chronic infection or infection requiring hospitalisation or parenteral anti-infective treatment within 4 weeks of treatment start; or chronic kidney disease, biliary diversion surgery within the 6 months preceding the screening period; had a liver transplant or one planned within 6 months of randomisation; signs of decompensated liver disease (eg, ascites); or pruritus caused by any condition other than PFIC (eg, treatment-refractory atopic dermatitis, other primary pruritic skin disease, exposure to an investigational drug, biologic agent, or medical device within 30 days preceding screening or five half-lives of the study agent, whichever was longer, and previous treatment with an IBAT inhibitor if there was no pruritus response to treatment. Patients with laboratory parameters of international normalised ratio greater than 1·4, serum alanine aminotransferase (ALT) greater than 10 times the upper limit of normal at screening, serum ALT greater than 15 times the upper limit of normal during the

induce sleep based on ObsRO assessments as well as difficulty falling asleep and difficulty staying asleep based on patient-reported outcome [PRO] assessments) by 4-week intervals over the 24-week treatment period; the proportion of positive pruritus assessments (itch score ≤1, or at least a 1-point reduction from baseline) over 24 weeks at the patient level based on PRO assessments; proportion of positive pruritus assessments at the patient level based on AM, PM, and AM plus PM ObsRO scores over the intervals of 0–4 weeks, 0–8 weeks, 0–12 weeks, 0–18 weeks, 0–24 weeks, and in each 4-week interval; and number and percentage of patients who had a positive pruritus assessment more than 50% of the time during the 24-week treatment period. Although the secondary outcome of proportion of patients with pruritus response at weeks 12 and 24 based on the PRO instrument was specified in protocol, the small number of available PRO assessments precluded a determination of a threshold for clinically meaningful change in pruritus; therefore, this secondary outcome could not be assessed.
Results: Pruritus (ObsRO instrument) Treatment with odevixibat overall, and separately, at doses of 40 µg/kg per day and 120 µg/kg per day, led to statistically significant improvements in pruritus compared with placebo over the 24-week treatment period based on the ObsRO instrument: Model-adjusted (least squares) mean proportion of Positive

into the long-term extension study before completing 24 weeks of treatment. Additionally, one patient treated with odevixibat 40 µg/kg per day discontinued due to non-compliance and inability to travel to the clinic, and one patient treated with odevixibat 120 µg/kg per day discontinued early due to a TEAE of diarrhoea.
Notes: Cochrane risk of bias tool (Rob)-1: 0 questions(s) were considered to be unclear risk of bias; 0 question(s) were considered to be high risk of bias
Overall risk of bias: Low

last 6 months, and total bilirubin greater than 10 times the upper limit of normal at screening were excluded.

Pruritus Assessments was significantly higher with odevixibat versus placebo (55% [SE 8] in the combined odevixibat group [58% in the 40 µg/kg per day group and 52% in the 120 µg/kg per day group] vs 30% [SE 9] in the placebo group; model-adjusted mean difference 25·0% [95% CI 8·5−41·5]; p=0·0038).

Serum bile acid response

The percentage of patients with serum bile acid response was also significantly higher with odevixibat versus placebo (14 [33%] of 42 patients in the combined odevixibat group [10 in the 40 µg/kg per day group and four in the 120 µg/kg per day group] vs none of 20 in the placebo group; adjusting for stratification factor [PFIC type], the proportion difference was 30·7% [95% CI 12·6−48·8; p=0·0030]).

Adverse events

Overall, 35 (83%) of the 42 patients receiving odevixibat experienced any TEAE; a similar rate was observed in patients receiving placebo (17 [85%] of 20; table 2). The overall rate of TEAEs was similar between odevixibat dose groups. Most TEAEs were mild or moderate in severity. The most common treatment-emergent adverse events (TEAEs) were diarrhoea or frequent bowel movements (13 [31%] of 42 for odevixibat vs two [10%] of 20 for placebo) and fever (12 [29%] of 42 vs five [25%] of 20); serious TEAEs occurred in three (7%) of 42 odevixibat-treated patients and in five (25%) of 20 placebo-treated patients.

Subgroup- analyses for PFIC1 and PFIC2
The mean proportion of positive pruritus assessments in odevixibat-treated patients with PFIC1 during 24 weeks of treatment appeared to be higher than that in patients with PFIC1 treated with placebo; similar effects were observed for odevixibat treated versus placebo-treated patients with PFIC2

The proportion of odevixibat-treated patients with PFIC1 who met serum bile acid response criteria at week 24 was 17% (two of 12) and for those with PFIC2 it was 40% (12 of 30), whereas no placebo-treated patients in either subgroup had a serum bile acid response

Author's Conclusion: In children with PFIC, odevixibat effectively reduced pruritus and serum bile acids versus placebo and was generally well tolerated. Odevixibat, administered as once a day oral capsules, is a non-surgical, pharmacological option to interrupt the enterohepatic circulation in patients with PFIC.

PICO 8: AG 5.6b

Schlüsselfrage:

GCS 08 AG 5.6b
P: BSEP deficiency / PFIC type 2
I: Surgical biliary diversion
C: Ursodeoxycholic acid, Rifampicin, Cholestyramine
O: Itch, Serum bile acids, survival with native liver

Inhalt: *3 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Bolia, Rishi 2022	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: 1 critical flaws (item 7), 2 non-critical flaws (items 10, 12) Overall quality of evidence: MODERATE	Systematic review and meta-analysis
Li, Qianqing 2021	n/a	Cohort study
van Wessel, Daan B E 2020	n/a	Retrospective cohort study

AMSTAR 2: Systematic Reviews: *1 Bewertung(en)*

Bolia, Rishi. Biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review and meta-analysis. Expert review of gastroenterology & hepatology. 16. . 2022

Overall confidence/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: 1 critical flaws (item 7), 2 non-critical flaws (items 10, 12) Overall quality of evidence: MODERATE Study type: Systematic review and meta-analysis Databases: Pubmed, Scopus, Google Scholar	Population: All patients with PFIC. The diagnosis of PFIC was based on the presence of compatible history (jaundice, pruritus) clinical [hepatomegaly], biochemical [elevated serum BA levels, normal/low (high if type III PFIC) level of gamma glutamyl transpeptidase], and histopathological features and/or molecular analysis [if available]. Intervention: Biliary diversion procedure (PEBD, IE or PIBD).	Primary: Relief in pruritus, improvement in serum BA and bilirubin levels, improvement in histopathology, and the need for LT. Secondary: / Results: Pruritus Data regarding response to pruritus after BD was available in 22 studies, which included 339 children. In 202 (59.5%) children, the pruritus resolved completely after BD. Response according to the type	25 studies included: Whitington 1994, Emond 1995, Holland 1998, Melter 2000, Ng 2000, Englert 2007, Arnell 2008, Emerick 2008, Yang 2009, Davit-Spraul 2010, Halaweish 2010, Schukfeh 2012, Diao 2013, Ramachandran 2014, Jankowska 2014, Jankowska 2016, Gunaydin 2016, Lemoine 2017, Wang 2017, Bull 2018, Erginel 2018, Wassman 2018, Bjornland 2020, Foroutan 2020, Van Vaisberg 2020

Search period: Inception until 31 December 2020

Inclusion Criteria: All, case series and observational studies on PFIC and BD which included >3 patients were included. Only studies in which the mean duration of follow-up after BD was at least 12 months were included in the final analysis

Exclusion Criteria: Children who underwent BD after LT were not included

Comparison: Pre-Post comparison

of PFIC was available in only three studies. Among children with type 1 PFIC (n = 35), 21 (60%) showed a response. In type II PFIC, the response rate was 24/ 42 (57.1%).

Looking at the response in pruritus according to the type of diversion, a PEBD was done in 234 children and a response was seen in 57% (95% CI 43%–71%, I 2 -71%). Among children who had undergone a PIBD (n = 75), the response rate was 72% (95% CI 43%–96%, I 2 - 80%). The response rate among children who had undergone IE (n = 30) was 48% (95% CI 14%–82%, I 2 - 70%). Significant overlap in confidence intervals indicated no significant differences.

Improvement in serum bile acid levels
The pre- and post-operative serum BA were recorded in 11 studies (n-144) in which a PEBD was performed. It was found that the overall reduction in serum BA was 169.19 (95% CI 98.78–239.61) μmol/L, I 2 – 81%.
PIBD led to a reduction in BA levels by 205.1 (95%CI 1.25– 409.1) μmol/L, I 2 – 96%. Data regarding pre- and post-operative BA levels was available in only one study with IE in which the BA levels decreased from 106 ± 110 to 75.5 ± 92.7 μmol/L after the procedure.

Need for liver transplantation
Data regarding the need for LT was available in 24 studies (411 patients). Overall, 27% (n = 111) children had undergone LT till the last follow-up; 32.2%

(93/288) after PEBD, 10.7% (10/93) after PIBD, and 26.6% (8/30) post IE surgery. The need for LT according to the type of PFIC was given in four studies. Children with Type II PFIC most commonly underwent a transplant (30/79 [38%]). Among children who had undergone a PEBD (n = 288), 32% (95% CI 23–41%, I 2 -55%) ended up requiring a LT. It was 10% (95% CI 1–23%, I 2 -50%) among children who had undergone a PIBD and 27% (95% CI 10%–47%, I 2 -25%) among those who had an IE. There was minimal overlap in confidence intervals suggesting that children undergoing PIBD had a seemingly lower need for LT.

Complications
In 15 studies (250 patients), the details of procedural complications were available. A total of 79 (31.6%) children had at least one complication. Among children who underwent a PEBD, it was seen in 38% (57/150) cases. Complications were observed in 21.8% (19/87) cases with PIBD and 23% (3/13) of those with an IE. Complications were significantly more frequent with PEBD than PIBD (38% vs 21.8%, p = 0.02).

Author's Conclusion: 59.5% children have pruritus relief after BD and 27% need LT. PIBD has lower complications and LT requirement than PEBD. However, this requires cautious interpretation as the 2 groups differed in PFIC type and follow-up duration.

Methodical Notes

Summary of Findings Result:

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: *2 Bewertung(en)*

Li, Qianqing. Long-term outcome following cholecystocolostomy in 41 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. Pediatric surgery international. 37. . 2021

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Cohort study	Funding sources: This study was funded by the National Natural Science Foundation of China (Grant number: 81770520) to MD. Conflict of Interests: The authors declare no conficts of interest. Randomization: / Blinding: / Dropout rates: 17 children lost to follow up at our institution during the 16-year study period	Total no. patients: 58 Recruiting Phase: August 2003 – May 2019 Inclusion criteria: We identifed all patients who under cholecystocolostomy following the diagnosis of PFIC over a 16-year period Exclusion criteria: Not stated	Interventions: cholecystocolostomy Comparison: pre-post comparison
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 5 /9 stars. Downgrade due to 0 stars in comparability domain Author's conclusion: Cholecystocolostomy is a safe and efective technique for treatment of cholestasis in PFIC patients without cirrhosis. Vigilant postoperative monitoring and proactive management of constipation and cholangitis is critical in long-term prognosis of the procedure.		
Outcome Measures/results	Primary Pruritus (evaluated according to the following grade: 0=none; 1+ =rubbing or mild scratching when undistracted; 2+ =active scratching without evident skin abrasions; 3+ =abrasions evident; 4+ =cutaneous mutilation, hemorrhage, and scarring evident. In our center, severe pruritus was defined as ≥2+ Native liver survival, Growth Secondary /	Results: Cholecystocolostomy was performed in 58 PFIC patients with 17 children lost to follow up at our institution during the 16-year study period. Outcome analysis was performed in 41 patients. Median follow-up period was 58 months (2–142) Genetic analysis revealed PFIC1 being the commonest subtype with 17 patients, then PFIC2 with 13 patients, PFIC3 with 4 patients and Low GGT (< 100 U/L) syndrome with 7 patients. **Pruritus** Majority of patients (27/41, 66%) had resolution of pruritus at 12-month follow-up with a normal TBA level.	

Native liver survival
The native liver survival rate in patients was 76.5% in PFIC1 (13/17), 69.2% in PFIC2 (9/13), 25% in PFIC3 (1/4) and 100% in low GGT cholestasis (7/7). Overall non-transplantation survival rate was 73.2% (30/41). Excluding those with pre-operative cirrhosis, native liver survival rate was 81.3% in PFIC1 (13/16), 75% in PFIC2 (9/12), 50% in PFIC3 (1/2) and 100% in low GGT cholestasis with an overall non-transplantation survival rate at 81.1% (30/37). Of 30 survivors with native liver, 83.3% of them became medication-free.

Adverse events
Medium-term complications identifed include diarrhea in fve patients, constipation in fve, cholangitis in six, intrahepatic refux from Y-loop in three and cystic duct stenosis in one. No dehydration, electrolyte derangements or fat-soluble vitamins defciency was noted.

Half of the patients (20/41) had complete resolution of symptoms and remained symptoms free on long-term follow-up, whilst 7 (17%) responded initially with recurrence of pruritus and abnormality of TBA level beyond 12 months and 14 (34%) had poor resolution of symptoms from cholecystocolostomy.

van Wessel, Daan B E. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. Journal of hepatology. 73. . 2020

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Retrospective cohort study	Funding sources: Declared. Conflict of Interests: Declared. Randomization: - Blinding: - Dropout rates: -	Total no. patients: 264 (of which 72 BSEP1, 136 BSEP 2 and 56 BSEP 3). Recruiting Phase: 1977-2019. Inclusion criteria: all consecutive patients who had ever been under paediatric care (age 0–18 years) since 1977 in 48 tertiary centers. Exclusion criteria: -	Interventions: Surgical biliary diversion Comparison: pre-post comparison.
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 7 /9 stars. Author's conclusion: The genotype of severe BSEP deficiency strongly predicts long-term NLS, the risk of developing hepatocellular carcinoma, and the chance that SBD will increase NLS. Serum bile acid parameters shortly after SBD can predict long-term NLS		
Outcome Measures/results	Primary Pruritus, serum bile acids, native liver survival.	Results: **Pruritus** Prior to SBD, pruritus was present in 36 (97%) of the 37 patients for whom paired data was available pre- and post-SBD. After SBD, 17 patients (46%) experienced pruritus (p <0.001). The improvement of pruritus	

Secondary -	post-SBD was semi-quantified: 12/41 patients (29%) had no improvement of pruritus, whereas 7/41 (17%) had transient partial or complete relief of pruritus and 22/41 patients (54%) had sustained partial or complete relief of pruritus. Patients with BSEP1 achieved sustained partial or complete relief of pruritus (18/27, 66%) more often than those with BSEP2 (4/11, 36%) and BSEP3 (0/3, 0%) (p = 0.002) **Serum bile acids:** SBD was associated with a decrease in sBAs (363 [254–452] to 48 [4–258] lmol/L; median 90% decrease; p <0.001), TSB (59 [21–129] to 15 [9–51] lmol/L; median 56% decrease; p <0.001), ALT (117 [64–247] to 63 [22–111] U/L; median 54% decrease; p <0.001) and AST (165 [91–358] to 83 [92–176] U/L; median 45% decrease; p = 0.002). Post-SBD sBAs were significantly lower in patients with BSEP1 compared to BSEP2 (27 [3–210] vs. 249 [43–332] lmol/L, p = 0.02). **Native liver survival** time-dependent Cox regression analysis (corrected for genotype severity, sex and birth year) showed that SBD was associated with significantly higher NLS (HR 0.50; 95% CI 0.27–0.94; p = 0.03) in BSEP1 and BSEP2. Time-dependent Cox regression for BSEP1 and BSEP2 separately yielded HRs of 0.42 (95% CI 0.16–1.07) and 0.64 (95% CI 0.22–1.82), respectively (difference between HRs: p = 0.57). To assess the model's robustness and the impact of centre heterogeneity on outcome, we performed sensitivity analyses, stratifying for geographical region and caseload of the centres. Neither region, nor the caseload signif- icantly impacted on outcomes (HR 0.32–0.62). Including patients with BSEP3 in the original model yielded comparable results (n = 3 added, HR 0.51; 95% CI 0.29–0.91; p = 0.02).

PICO 9: AG 5.6c

Schlüsselfrage:

GCS 09 AG 5.6c
P: BSEP deficiency / PFIC type 2
I: IBAT inhibitor
(incl. Comparison of Different dosing strategies)
#IBAT, maralixibat, odevixibat
C: Surgical biliary diversion
O:Itch, Serum bile acids, survival with native liver

Inhalt: *4 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Baumann, Ulrich 2021		Phase 2, open-label, nonrandomized, multicenter study
Loomes, Kathleen M 2022		open-label, Phase 2, international, long-term, multicenter study
Slavetinsky, Christoph 2020	n/a	Case report
Thompson, Richard J 2022		Randomized controlled trial

Cochrane Risk of Bias Tool 1 (RCT): *3 Bewertung(en)*

Baumann, Ulrich. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clinics and research in hepatology and gastroenterology. 45. . 2021

Population	Intervention / Comparison	Outcomes/Results	Methodical Notes
Evidence level: Study type: Phase 2, open-label, nonrandomized, multicenter study Number of Patients: 20 Recruiting Phase: The first patient entered the study on August 25, 2015, and the last patient completed the study on March 17, 2017. Inclusion Criteria: Eligible pediatric patients (age 1-18 years) had a diagnosis of pruritus due to chronic cholestatic disease (including but not	Intervention: Oral odevixibat was administered first as a single dose, followed by a 14-day safety observation period, and then was given daily for 4 weeks at the same dose as the initial single dose. There were 5 sequentially escalating dose cohorts: 10, 30, 60, 100, or 200 mg/kg. Comparison: Change from baseline	Primary: All efficacy endpoints were measured as change from baseline to the end of the 4-week treatment period. The primary efficacy endpoint was change in serum bile acid levels. Secondary: Secondary efficacy endpoints included changes in VAS-itch, Whitington itch, and Partial Patient-Oriented Scoring Atopic Dermatitis (PO-SCORAD) itch and sleep disturbance scores. Multiple itch assessment tools were utilized in this study due to the lack of a validated itch scale for pruritus associated with	Funding Sources: This study was sponsored by Albireo AB. Editorial and medical writing support was provided by Elizabeth Daro-Kaftan, PhD, of Peloton Advantage, LLC, an OPEN Health company, and was funded by Albireo AB. Albireo had input into the study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication. COI: Not stated Randomization: Non-randomized study

limited to PFIC, Alagille syndrome, primary sclerosing cholangitis, and biliary atresia), elevated serum total bile acids 2 times the upper limit of normal (ULN), and a score of 3 on an 11-point visual analogue scale (VAS) for itch averaged over 7 days.
Exclusion Criteria: Patients were excluded from the study if they had clinical or biochemical signs of decompensated liver disease (eg, ascites); liver transplant; structural abnormality of the gastrointestinal (GI) tract (biliary diversion procedures were allowed); or pruritus caused by any condition other than chronic cholestasis (eg, treatment-refractory atopic dermatitis, other primary skin disease).

to the end of the 4-week treatment period

cholestatic liver disease in children at the time this study was conducted. Changes in autotaxin, 7a-hydroxy-4-cholesten-3-one (C4), and fibroblast growth factor 19 (FGF19) were prespecified exploratory endpoints.
Results: Diagnoses included progressive familial intrahepatic cholestasis (n = 13; 3 re-entries), Alagille syndrome (n = 6), biliary atresia (n = 3), and other intrahepatic cholestasis causes (n = 2; 1 re-entry).

Serum bile acids
Mean reductions in serum bile acid levels were observed in all dose cohorts at the end of the 4-week treatment period versus baseline. Reductions in serum bile acid levels were also observed in the PFIC subgroup, which included patients with deficiencies in FIC1 (familial intrahepatic cholestasis 1; PFIC type 1), BSEP (bile salt export pump; PFIC type 2), or MDR3 (multidrug resistance 3; PFIC type 3). Overall, mean change in serum bile acid levels was - 123.1 mmol/L (range, -394 to 15) in the full analysis set and -165.1 mmol/L (range, -394 to -1.2) in patients with PFIC. In the PFIC subgroup, all patients experienced reductions in serum bile acids except 1 patient (in the 100 mg/kg cohort), whose serum bile acids changed little over the course of treatment. In the Alagille syndrome subgroup, 5 of 6 patients had reductions in serum bile acids.

<u>Mean (SEM) % Change from Baseline in</u>

Blinding: Open-label study
Dropout Rate/ITT-Analysis: No drop-outs
Notes: Cochrane risk of bias tool (Rob)-1:
0 questions(s) were considered to be unclear risk of bias; 4 question(s) were considered to be high risk of bias

Overall risk of bias: High

Serum bile acids per dose:
10 mmg/kg (n = 4): -31
30 mmg/kg (n = 6): -56
60 mmg/kg (n = 4): -63
100 mmg/kg (n = 6): -48
200 mmg/kg: (n = 4): -51

Pruritus and sleep disturbances
Improvements in mean pruritus scores across 3 separate scales and in mean sleep scores were observed with all doses of odevixibat at the end of the 4-week treatment period versus baseline, except for the lowest dose investigated. Similar improvements in pruritus and sleep scores were observed in the subgroup of patients with PFIC. In this subgroup, mean change in VAS-itch scores was - 2.7 (range, -5.9 to 0.4); mean change in PO-SCORAD itch score was - 2.5 (range, -6 to 0.3); mean change in Whitington itch score was - 1.1 (range, -3 to 0.1); and mean change in PO-SCORAD sleep disturbance score was - -2.4 (range, -5.8 to 0.4). In the Alagille syndrome subgroup, pruritus and sleep scores improved in most patients (range of change from baseline scores: VAS-itch, - 6.1 to 0.4; PO-SCORAD itch, - 6.7 to - 0.03; Whitington itch, - 1.6 to 0.8; POSCORAD sleep, - 5.5 to 0.7).

Mean SEM Change from Baseline per dose
10 mmg/kg (n = 4): -1.5
30 mmg/kg (n = 6): -2.0
60 mmg/kg (n = 4): -1.9
100 mmg/kg (n = 6): -2.8
200 mmg/kg: (n = 4): -2.3

Change in liver enzyme value
At study baseline, ALT was above the ULN in all patients and highly variable across dose groups (range, 33 to 390 U/L). At the end of treatment, mean change in ALT was 15 U/L, but individual values ranged from -307 to 317 U/L. AST showed a similar pattern as ALT during the study, with large variation in baseline levels; the overall mean change in AST at the end of treatment was 8 U/L, with individual values ranging from -110 to 275 U/L. There was an overall decrease in mean total bilirubin during the study (baseline: 40 mmol/L; change to end of treatment: -0.3 mmol/L).

Adverse events
Odevixibat was well tolerated, and all patients completed treatment. Most AEs were mild, transient, and considered unrelated to treatment. Of the 24 patient enrollments, 18 (75%) experienced an AE during the study. AEs reported in >10% of patients were ear infection and pyrexia (n = 3 [12.5%], each), which were considered mild, non-serious, and unrelated to treatment. There were no SAEs considered related to treatment, and 2 SAEs unrelated to odevixibat occurred in the 100 mg/kg cohort (gastroenteritis and influenza).

Author's Conclusion: Orally administered odevixibat was well tolerated, reduced serum bile acids, and
improved pruritus and sleep disturbance in children with cholestatic diseases.

Loomes, Kathleen M. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. Hepatology communications. 6. . 2022

Population	Intervention / Comparison	Outcomes/Results	Methodical Notes
Evidence level: Study type: open-label, Phase 2, international, long-term, multicenter study Number of Patients: 33 (FIC1 deficiency PFIC 1, n = 8), PSEP deficiency (PFIC 2 n = Recruiting Phase: February 2014 and July 2015. Inclusion Criteria: 12months to 18years of age; A diagnosis of PFIC (as defined by the presence of intrahepatic cholestasis [sBA levels > 3 times the upper limit of normal (ULN) for age] and two documented mutated alleles in either ATP8B1 or ABCB11, or evidence of chronic liver disease, with one or more of the following criteria: >6 months' duration of biochemical or clinical abnormalities, pathologic evidence of progressive liver disease, or is a sibling of a known individual affected by PFIC); and Gamma glutamyltransferase levels <100IU/L at the time of screening. Exclusion Criteria: severe diarrhea, surgical disruption of the enterohepatic circulation, liver transplantation, decompensated liver cirrhosis, alanine aminotransaminase (ALT) levels >15 times ULN at time of screening, and history or presence of other concomitant liver disease	Intervention: Maralixibat 266 mmg/kg once daily (weeks 0 - 72), Maralixibat 266mmg/kg twice daily (week 72 onwards) Comparison: Pre-post comparison	Primary: change in mean fasting sBA levels from baseline to Week 13 in the overall intent-to-treat (ITT) study population Secondary: mean change in observer-rated pruritus (Itch Reported Outcome Observer [ItchRO(Obs) score from baseline to Week 13 in the overall ITT study population. Other secondary efficacy endpoints included the mean changes from baseline to Week 13 in total cholesterol, low-density and high-density lipoprotein cholesterol (LDL-C and HDL-C, respectively), and serum triglyceride levels in the overall ITT study population Results: Thirty-three patients, ranging from 12 months to 18 years of age, were enrolled. Eight had FIC1 deficiency and 25 had BSEP deficiency. Serum bile acid Within the overall ITT study population (all 33 enrolled patients; PFIC1 and PFIC2 combined), there was no significant decrease in sBA levels from baseline to Week 13 (−16.9µmol/L [95% confidence interval (CI) 74.830, 41.070; p = 0.884]). Week 72: Serum bile acids FIC1 deficiency: +22.5 (−82.34, 127.28) n = 6, p = 0.605 t-BSEP deficiency: −3.3 (−135.55, 128.88), n = 4, p = 0.941 nt-BSEP deficiency: −38.1 (−151.49, 75.23), n = 14, p = 0.480 All BSEP deficiency: −30.4 (−117.84, 57.04) n = 18, p = 0.473 Overall: −17.2 (−84.70, 50.34), n = 24, p = 0.604	Funding Sources: Mirum Pharmaceuticals. COI: Stated, see full text article. Randomization: Non-randomized study Blinding: Open-label study, no blinding was performed Dropout Rate/ITT-Analysis: ITT-analysis was performed Notes: Cochrane risk of bias tool (Rob)-1: 0 questions(s) were considered to be unclear risk of bias; 4 question(s) were considered to be high risk of bias Overall risk of bias: High

Week 240:
Serum bile acids
FIC1 deficiency: −17.6 (−106.10, 70.97), n = 4, p = 0.573
Nt-PSEP deficiency: −220.3 (−368.74, −71.84), n = 8, p = 0.010
Overall: −152.7 (−264.35, −41.08), n = 12, p =0.012

Pruritus
Pruritus significantly improved by Week 13 in the ITT population, with a mean reduction from baseline in ItchRO(Obs) score of −0.8 (95% CI −1.04, −0.53; p = 0.002).

Week 72:
Pruritus (ItchRO)
FIC1 deficiency: −0.7 (−1.75, 0.34), n = 6, p = 0.142
t-BSEP deficiency: −1.4 (−2.68, −0.17), n = 4, p = 0.037
nt-BSEP deficiency: −1.0 (−1.42, −0.54), n = 18, p<0.001
All BSEP deficiency: −1.1 (−1.44, −0.67), n = 22, p <0.001
Overall: −1.0 (−1.33, −0.64), n = 28, p <0.001

Week 240:
Pruritus (ItchRO)
FIC1 deficiency: −0.9 (−3.65, 1.79), n = 2, p = 0.144
Nt-PSEP deficiency: −1.7 (−2.60, −0.86), n = 8, p = 0.002
Overall: −1.6 (−2.27, −0.87), n = 10, p <0.007

Transplant-free survival
All sBA responders demonstrated transplant-free survival after > 5 years of receiving maralixibat compared with none of the sBA nonresponders (p < 0.001).

Two sBA responders, who were listed for liver transplantation (for the indication of refractory pruritus) at the beginning of the study, improved sufficiently to be removed from the transplant wait list.

Biochemical assessments
sBA responders experienced improvements and/or normalization of serum ALT, AST, and bilirubin levels (if elevated at baseline). After treatment with maralixibat, the mean level of serum 7α-C4 increased in patients with nt-BSEP, gradually increasing throughout the study, and reaching statistical significance at Week 240 (+26.29 ng/ml, 95% CI 4.07, 48.50; p = 0.027).

Safety and tolerability
Throughout the study, maralixibat was generally safe and well tolerated. All patients experienced ≥ 1 TEAE, with most being mild or moderate in severity (58%) and transient in nature. The most common TEAEs were pyrexia (20 [61%] patients), diarrhea (19 [58%] patients), and cough (18 [55%] patients). Eight patients (1 with FIC1 deficiency, 7 with BSEP deficiency) discontinued maralixibat due to an adverse event during the study (4 due to nonserious events of increases in serum bilirubin; 1 due to a nonserious event of pancreatitis; 1 due to a nonserious event of decreased vitamin E; 1 due to a nonserious event of pruritus; and 1 due to a nonserious event of hepatic mass [reported as a Grade 1 event of liver nodules, resulting in the patient subsequently undergoing liver transplantation]). A total of 15 patients had serious TEAEs reported during the study, of which abdominal pain, diarrhea, and gastroenteritis were the only SAEs reported in at least 1 patient (2 patients each). No deaths were reported during the study

Author's Conclusion: Response to maralixibat was

		dependent on progressive familial intrahepatic cholestasis subtype, and 6 of 19 patients with nt-BSEP experienced rapid and sustained reductions in sBA levels. The 7 responders survived with native liver and experienced clinically significant reductions in pruritus and meaningful improvements in growth and QoL. Maralixibat may represent a well-tolerated alternative to surgical intervention.	

Thompson, Richard J. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The lancet. Gastroenterology & hepatology. 7. . 2022

Population	Intervention / Comparison	Outcomes/Results	Methodical Notes
Evidence level: Study type: Randomized controlled trial Number of Patients: 62 Recruiting Phase: Between June 21, 2018, and Feb 10, 2020 Inclusion Criteria: **Setting:** multicentre study conducted at 33 sites in the USA, Canada, Europe, Australia, and the Middle East **Inclusion criteria:** Children (aged 0·5 to 18 years) with a clinical diagnosis of PFIC1 or PFIC2 and genetic confirmation of biallelic pathogenic mutations in the ATP8B1 (ie, PFIC1) or ABCB11 (ie, PFIC2) genes, elevated serum bile acids (≥100 μmol/L), history of significant pruritus as determined by the investigator, and an average caregiverreported observed scratching score of 2 or greater (calculated from daily electronic diary [eDiary] entries) in the 14 days preceding randomisation were eligible for inclusion. Exclusion Criteria: Patients with two mutations in ABCB11 predicting a	Intervention: odevixibat 40 μg/kg (n = 23), or odevixibat 120 μg/kg (n = 19) Comparison: once a day oral placebo (n = 20)	Primary: proportion of a patient's positive pruritus assessments (defined as a scratching score ≤1 or at least a 1-point reduction from baseline on the ObsRO PRUCISION instrument) over 24 weeks, proportion of patients with a serum bile acid response (defined as a ≥70% reduction from baseline in fasting serum bile acids or serum bile acids ≤70 μmol/L) at week 24. Secondary: change from baseline to weeks 12 and 24 in fasting serum bile acids, serum ALT, and growth; the proportion of patients with a pruritus response at weeks 12 and 24 (ie, ≥1-point drop on the ObsRO pruritus measure); the number of patients undergoing surgical interruption of the enterohepatic circulation or liver transplantation; change from baseline in sleep parameters (ie, percentage of days requiring help falling asleep, requiring soothing, sleeping with the caregiver, seeing blood due to scratching, and taking medication to induce sleep based on ObsRO assessments as well as difficulty falling	Funding Sources: Albireo Pharma. The study funder, Albireo Pharma, had input into the study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication. COI: Stated, see full text article. Randomization: Computer-based block randomization was performed Blinding: Double-blind study (patients, clinicians, and study staff) Dropout Rate/ITT-Analysis: Overall, 49 (79%) of 62 patients completed the 24-week treatment period. 11 patients (placebo, n=5; odevixibat 40 μg/kg per day, n=4; odevixibat 120 μg/kg per day, n=2) discontinued treatment due to patient or caregiver judgment of no improvement or intolerable symptoms (ie, perceived lack of efficacy, as patients and clinicians were blinded to study outcomes until the last patient completed the study) and rolled over into the long-term extension study before completing 24 weeks of treatment.

complete absence of functional bile salt export pump protein, a medical history or ongoing presence of other types of liver disease (eg, biliary atresia, benign recurrent intrahepatic cholestasis, liver cancer, histopathologic evidence of non-PFIC aetiology of cholestasis); diseases or conditions known to interfere with bile acid metabolism (eg, inflammatory bowel disease); chronic (>3 months) diarrhoea; active, clinically significant, acute or chronic infection or infection requiring hospitalisation or parenteral anti-infective treatment within 4 weeks of treatment start; or chronic kidney disease, biliary diversion surgery within the 6 months preceding the screening period; had a liver transplant or one planned within 6 months of randomisation; signs of decompensated liver disease (eg, ascites); or pruritus caused by any condition other than PFIC (eg, treatment-refractory atopic dermatitis, other primary pruritic skin disease, exposure to an investigational drug, biologic agent, or medical device within 30 days preceding screening or five half-lives of the study agent, whichever was longer, and previous treatment with an IBAT inhibitor if there was no pruritus response to treatment. Patients with laboratory parameters of international normalised ratio greater than 1·4, serum alanine aminotransferase (ALT) greater than 10 times the upper limit of normal at screening, serum ALT greater than 15 times the upper limit of normal during the last 6 months, and total bilirubin greater

asleep and difficulty staying asleep based on patient-reported outcome [PRO] assessments) by 4-week intervals over the 24-week treatment period; the proportion of positive pruritus assessments (itch score ≤1, or at least a 1-point reduction from baseline) over 24 weeks at the patient level based on PRO assessments; proportion of positive pruritus assessments at the patient level based on AM, PM, and AM plus PM ObsRO scores over the intervals of 0–4 weeks, 0–8 weeks, 0–12 weeks, 0–18 weeks, 0–24 weeks, and in each 4-week interval; and number and percentage of patients who had a positive pruritus assessment more than 50% of the time during the 24-week treatment period. Although the secondary outcome of proportion of patients with pruritus response at weeks 12 and 24 based on the PRO instrument was specified in protocol, the small number of available PRO assessments precluded a determination of a threshold for clinically meaningful change in pruritus; therefore, this secondary outcome could not be assessed.
Results: Pruritus (ObsRO instrument) Treatment with odevixibat overall, and separately, at doses of 40 μg/kg per day and 120 μg/kg per day, led to statistically significant improvements in pruritus compared with placebo over the 24-week treatment period based on the ObsRO instrument: Model-adjusted (least squares) mean proportion of Positive Pruritus Assessments was significantly higher with odevixibat versus placebo

Additionally, one patient treated with odevixibat 40 μg/kg per day discontinued due to non-compliance and inability to travel to the clinic, and one patient treated with odevixibat 120 μg/kg per day discontinued early due to a TEAE of diarrhoea.
Notes: Cochrane risk of bias tool (Rob)-1: 0 questions(s) were considered to be unclear risk of bias; 0 question(s) were considered to be high risk of bias
Overall risk of bias: Low

than 10 times the upper limit of normal at screening were excluded.

(55% [SE 8] in the combined odevixibat group [58% in the 40 µg/kg per day group and 52% in the 120 µg/kg per day group] vs 30% [SE 9] in the placebo group; model-adjusted mean difference 25·0% [95% CI 8·5−41·5]; p=0·0038).

Serum bile acid response

The percentage of patients with serum bile acid response was also significantly higher with odevixibat versus placebo (14 [33%] of 42 patients in the combined odevixibat group [10 in the 40 µg/kg per day group and four in the 120 µg/kg per day group] vs none of 20 in the placebo group; adjusting for stratification factor [PFIC type], the proportion difference was 30·7% [95% CI 12·6−48·8; p=0·0030]).

Adverse events

Overall, 35 (83%) of the 42 patients receiving odevixibat experienced any TEAE; a similar rate was observed in patients receiving placebo (17 [85%] of 20; table 2). The overall rate of TEAEs was similar between odevixibat dose groups. Most TEAEs were mild or moderate in severity. The most common treatment-emergent adverse events (TEAEs) were diarrhoea or frequent bowel movements (13 [31%] of 42 for odevixibat vs two [10%] of 20 for placebo) and fever (12 [29%] of 42 vs five [25%] of 20); serious TEAEs occurred in three (7%) of 42 odevixibat-treated patients and in five (25%) of 20 placebo-treated patients.

Subgroup- analyses for PFIC1 and PFIC2

The mean proportion of positive pruritus

assessments in odevixibat-treated patients with PFIC1 during 24 weeks of treatment appeared to be higher than that in patients with PFIC1 treated with placebo; similar effects were observed for odevixibat treated versus placebo-treated patients with PFIC2

The proportion of odevixibat-treated patients with PFIC1 who met serum bile acid response criteria at week 24 was 17% (two of 12) and for those with PFIC2 it was 40% (12 of 30), whereas no placebo-treated patients in either subgroup had a serum bile acid response

Author's Conclusion: In children with PFIC, odevixibat effectively reduced pruritus and serum bile acids versus placebo and was generally well tolerated. Odevixibat, administered as once a day oral capsules, is a non-surgical, pharmacological option to interrupt the enterohepatic circulation in patients with PFIC.

JBI Checklist for Case Series: *1 Bewertung(en)*

Slavetinsky, Christoph. Odevixibat and partial external biliary diversion showed equal improvement of cholestasis in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis. BMJ case reports. 13. . 2020

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Case report	Funding sources: Albireo AB. Conflict of Interests: declared. Randomization: - Blinding: - Dropout rates: -	Number of patients: one case of PFIC, 7 months old. Recruitung Phase: - Inclusion criteria: - Exclusion criteria: -	Interventions: Odevixibat Comparison: PEBD

Joana-Briggs Institute (JBI) checklist for case reports:
0 questions(s) were answered with 'no' and considered to be of high risk of bias.

Notes:

Author's conclusion: For the patient described here, IBAT inhibition using odevix- ibat led to reductions in serum bile acids. Moreover, the severity of cholestatic pruritus also improved with odevixibat, in parallel with the observed improvements following the subsequent PEBD. The efficacy of odevixibat, with respect to sustained reductions in serum bile acids and amelioration of cholestatic pruritus, remains to be determined. Furthermore, PFIC type 2 patients may require continued monitoring for hepatocellular carcinoma in spite of symptom control.28 However, the ability to effectively manage bile acid levels and reduce pruritus using IBAT inhibition to an extent comparable to that observed with PEBD may provide a novel approach in the treatment of PFIC.

Outcome measures/results

Primary Pruritus, serum bile acids, safety.

Secondary Sleep quality

Results: **Pruritus:**
Pruritus and sleep disruptions demonstrated similar patterns. During the odevixibat study, patient diary data showed reduc- tions in visual analogue scale itch severity (VAS-Itch; 0–10 scale) scores of 5 points with odevixibat treatment (from 8 to 3 points). Pruritus improvements were also documented during the clinical study on the 4-point Whitington-itch scale5 (reduc- tion from 2 to 1) and in Partial Patient-Oriented Scoring Atopic Dermatitis (PO-SCORAD 19 ; 0–10 scale) itch score (reduction from 8 to 3).
Following PEBD, VAS-Itch scores were reduced by six points (from eight points before PEBD to two points after surgery). In addition, sleep improvements were observed after PEBD that were qualitatively similar to those observed with odevixibat treatment.

Serum bile acids:
At baseline of the phase 2 study, the patient's total serum bile acid level was 124.3 μmol/mL which fell by 95% to 6.5 μmol/mL after 4 weeks of odevixibat treatment. Immediately preceding PEBD, the total serum bile acid level was 276 μmol/mL which fell to <1 μmol/ mL following PEBD.

Safety:
Odevixibat safety Throughout the odevixibat clinical study, the patient demon- strated elevations in eosinophils and neutrophils; however, only the values at screening (8.9% and 12.1%, respectively) were considered clinically significant by study investigators. The patient experienced two adverse events of mild intensity (naso- pharyngitis and vomiting); neither was considered related to odevixibat or to laboratory abnormalities. Stool consistency and frequency did not change from baseline during treatment with odevixibat or following PEBD. Liver function tests other than serum bile acids were normal before and after both odevixibat treatment and PEBD except for mild and transient elevations during the post-operative phase and during viral upper airway infections.

PICO 10: AG 5.7

Schlüsselfrage:

GCS 10 AG 5.7
P: MDR3 deficiency / PFIC type 3
I: Therapy with ursodeoxycholic acid
#UCDA
C: no therapy
O: development of liver cirrhosis / biliary tract carcinoma /
survival with native liver

Inhalt: *5 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Al-Hussaini, Abdulrahman 2021	n/a	Retrospective cohort study
Chen, Rong 2022	n/a	Cohort study and review of literature
Colombo, Carla 2011	n/a	Cohort study.
de Vries, Elsemieke 2020	n/a	Cohort study
Jacquemin, E 1997	n/a	Cohort study.

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: *5 Bewertung(en)*

Al-Hussaini, Abdulrahman. ATP8B1, ABCB11, and ABCB4 Genes Defects: Novel Mutations Associated with Cholestasis with Different Phenotypes and Outcomes. The Journal of pediatrics. 236. . 2021

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Retrospective cohort study	Funding sources: Declared. Conflict of Interests: Declared. Randomization: - Blinding: - Dropout rates: -	Total no. patients: 65 childeren with cholestasis (ATP8B1, ABCB11 and ABCB4) Recruiting Phase: From 2008 until 2019 Inclusion criteria: patients with cholestasis (defined clinically as the presence of jaundice, acholic stools, and/or itching with a conjugated bilirubin of >20 mmol/L, and/or total serum bile acids >10 [normal, 0- 10 mmol/L]) who presented to our center, a tertiary care, nontransplant center for children with liver disorders in Saudi Arabia. We included patients with at least 1	Interventions: UDCA in all patients Comparison: no comparison

		disease-causing mutation in the ATP8B1, ABCB11, or ABCB4 genes. Exclusion criteria: Cholestasis due to infectious, structural, meta-bolic, endocrine, infiltrative, and familial causes.
	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 6/9 stars. Downgrade due to 0 stars in the comparability domain.	
Notes:	Author's conclusion: We identified genotype–phenotype correlations among mutations in ABCB11 and ABCB4 genes, which underscore the prognostic value of early genetic diagnosis. The disease course in patients with PFIC3 could be favorably modified by ursodeoxycholic acid therapy.	
Outcome Measures/results	Primary Primary outcomes included resolution of cholestasis (defined as TSB level <20 mmol/L); need for liver transplantation (because of liver failure, intractable pruritus, severe portal hypertension, or HCC); death due to complications of the disease; transplant-free survival rate, defined as starting at birth and ending at death; liver transplantation; or last follow-up in patients with native liver. Secondary Response to medical theraapy: complete (resolution of cholestasis and normalization of liver enzymes), partial (defined as a reduction of liver en-zymes without reaching normal values and some improvement in itching according to patient and parent assessment), no response (worsening of cholestasis and intractable itching), and development of complications (portal hypertension, bone fracture, gallstones, liver failure).	Results: Liver transplantation: By the end of the study period, 33 of the 65 patients had worse outcome (51%): 25 underwent liver transplantation (38.5%) and 8 died (12.5%). The overall transplant free-survival rate was 48%.

Chen, Rong. Clinical and genetic characterization of pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 (PFIC3): identification of 14 novel ABCB4 variants and review of the literatures. Orphanet journal of rare diseases. 17. . 2022

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a	Funding sources: Declared.	Total no. patients: 95 pediatric patients with PFIC3.	Interventions: UDCA
Study type: Cohort	Conflict of Interests: Declared.	Recruiting Phase: n.s.	Comparison:

study and review of literature	Randomization: - Blinding: - Dropout rates: -	Inclusion criteria: no description for criteria: 13 pediatric patients including seven males and six females from 12 unrelated families. The clinical data of the 13 patients were collected for analysis, including their ages, genders, history, clinical presentations, laboratory changes, treat- ment and outcomes. Exclusion criteria: no description.
	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 6/9 stars. Downgrade due to 0 stars in the comparability domain.	
Notes:	Author's conclusion: PFIC3 presented with hepatomegaly, pruritus, spleno- megaly and jaundice with increased serum GGT level as a biochemistry hallmark. Although varying degrees of improvement in response to UDCA therapy were observed, 41.1% of PFIC3 patients exhibited unfavora- ble prognosis. ABCB4 genotypes of biallelic null variants were associated with severer PFIC3 phenotypes. Moreo- ver, the 14 novel variants in this study expanded the ABCB4 variant mutation spectrum, and provided novel molecular biomarkers for the definite diagnosis of PFIC3 patients.	
Outcome Measures/results	Primary Genetic characterization of patients, clinical outcomes, genotype-phenotype correlation. Secondary -	Results: Positive responses at varied degrees to oral ursodeoxy- cholic acid (UDCA) treatment were observed in 66.1% (39/59) of the patients, of whom 38.5% (15/39) fully recovered in terms of the laboratory changes. In clinical outcome analysis on the last follow-up, five out of all 95 patients were excluded due to loss of contact; the condi- tion remained stable in 53 patients (58.9%, 53/90), while the clinical outcomes were not promising in the rest 37 cases (41.1%, 37/90), including 7 died, 27 having under- gone while another 3 waiting for liver transplantation.

Colombo, Carla. Clinical features and genotype-phenotype correlations in children with progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 related to ABCB4 mutations. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 52. . 2011

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Cohort study.	Funding sources: Declared. Conflict of Interests: Declared. Randomization: - Blinding: - Dropout rates: 6/133 lost to follow-up.	Total no. patients: 133 child patients who underwent ABCB4 screening. 112 matched healthy controls. Recruiting Phase: From January 2005 to December 2007. Inclusion criteria: Inclusion criteria were clinical and/or biochemical cholestasis lasting more than 3 months, with serum g-GT activity >= 1.5 * the upper normal limit and without imaging evidence of extrahepatic biliary disease. Clinical infor- mation, including demographics, family history, clinical symptoms, and biochemical parameters at onset (standard liver function tests and serum bile acid concentrations), was collected in a database. Exclusion criteria: -	Interventions: UDCA Comparison: no UDCA

Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 7 /9 stars.
Downgrade due to 0 stars in comparability domain.

Notes: Author's conclusion: BCB4 mutations are responsible for a chronic liver disease in more than one-third of patients with chronic intrahepatic cholestasis and elevated g-GT activity. In patients with severe ABCB4 genotype, the disease is often progressive with risk of developing cirrhosis and liver failure during the first 2 decades of life. Patients with mild genotypes, including single heterozygous mutations, have variable expressions of liver disease that may be influenced by comorbidity factors and modulated by still unknown genetic modifiers.

Outcome Measures/results

Primary Clinical features and genotype-phenotype correlations.

Secondary -

Results: **Cirrhosis:**
Twenty-one patients (9 with cirrhosis) are alive with native liver after a median follow-up of 72 months; 4 of them have a focal nodular lesion at ultrasound. Six cirrhotic patients progressed to terminal liver failure: 1 died at age 5 years and 5 underwent successful liver transplantation at ages ranging from 6 to 17 years. Their serum bile acids levels at diagnosis (126.4 +- 31.9 mmol/L) were significantly higher than those found in the remaining patients (71.5 +- 70.5 mmol/L) (P = 0.0091). Four of the patients with a negative outcome had been unresponsive to UDCA; the other 2 had experienced a partial response and had progressed to liver decompensation with severe flares of liver enzymes. In the 12 patients without cirrhosis who had been treated with UDCA, there was no clinical evidence of progression of liver disease and all are asymptomatic. Ten of them carried a compound heterozygous genotype with benign substitutions or a simple heterozygous genotype.

de Vries, Elsemieke. Carriers of ABCB4 gene variants show a mild clinical course, but impaired quality of life and limited risk for cholangiocarcinoma. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 40. . 2020

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Cohort study	Funding sources: None Conflict of Interests: Declared. Randomization: - Blinding: - Dropout rates: -	Total no. patients: 67 adult patients with an ABCB4 gene variant-associated liver disease Recruiting Phase: n.s. Inclusion criteria: dult patients with a proven ABCB4 gene variant, who visited dur - ing the past two decades the outpatient liver clinic of two academic medical centres in the Netherlands (Amsterdam University Medical Centers, location AMC, and Erasmus Medical Center, Rotterdam) were included. Exclusion criteria: -	Interventions: UDCA treatment Comparison: No UDCA treatment

Notes: Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 6/9 stars.
Downgrade due to 0 stars in the comparability domain.

Author's conclusion: In conclusion, patients with ABCB4 deficiency may present with a variety of clinical manifestations, including LPAC

syndrome, ICP, PHSF, biliary cirrhosis, hepatocellular and CCA, but in a vast majority show a mild clinical course without progression over time. Notably, quality of life was diminished in social functioning, general health and energy/fatigue in comparison to the general population and com - parable to patients with PSC. Concerning histology, the Nakanuma scoring system, meanwhile established in PBC and PSC, appears ap- propriate to systematically describe characteristic features in liver specimens of patients with ABCB4 deficiency.

Outcome Measures/results	Primary Long-term clinical course quality of life and the feasibility of a histological scoring system Secondary -	Results: **Quality of life:** None of the SF-36 domains showed a correlation with gender, age, phenotype of disease, US characteristics, current UDCA treatment, liver stiffness or cholecystectomy. **Fibrosis:** "53% of the patients had a fibrosis score of 0 and 27% had a score of 1; thus, 80% did not show advanced fibrosis (compatible with elastography).

Jacquemin, E. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. Hepatology (Baltimore, Md.). 25. . 1997

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
	Funding sources: declared.	Total no. patients: 39 infant patients with PFIC who received ursodeoxycholic acid (UDCA) orally (20-30 mg/kg b.w./day) for a period of 2 to 4 years.	
Evidence level: n/a Study type: Cohort study.	Conflict of Interests: not declared. Randomization: - Blinding: - Dropout rates: -	Recruiting Phase: From March 1988 to April 1995 Inclusion criteria: 1) a history of chronic cholestatic liver disease with hepatomegaly or hepatosplenomegaly for which all other known causes of childhood cholestasis were excluded 2) transhepatic cholecystography 3) liver histology showing various degrees of portal and lobular fibrosis, and lobular cholestasis with or without ductular proliferation. Exclusion criteria: see inclusion	Interventions: UDCA in children w. normal GGT activity. Comparison: UDCA in children w. high GGT activity.
	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 5 /9 stars. Downgrade due to 0 stars in comparability domain.		

Notes:

Author's conclusion: We conclude that UDCA should be considered in the initial therapeutic management of children with PFIC, because it appears effective in resolving or improving the liver function and the clinical status of a fair proportion of children. Chronic UDCA therapy might thus avoid the need for liver transplantation in some children with PFIC.

Outcome Measures/results	Primary Clinical and biologic efffects of long-term oral UDCA administration (Liver biochemistry, pruritus,	Results: **Fibrosis / Cirrhosis** Two patients (group 1, complete responders) had lobular cholestasis and fibrosis without cirrhosis before UDCA and no cholestasis and decreased fibrosis after UDCA. One patient (group 1, complete responder) had lobular cholestasis and fibrosis with cirrhosis before UDCA and no cholestasis and decreased fibrosis

cirrhosis, fibrosis, adverse events.)	after UDCA. One patient (group 2, complete responder) had fibrosis with cirrhosis before UDCA and decreased fibrosis after UDCA. **Adverse events**
Secondary -	In none of the patients have UDCA adverse events (such as diarrhea or acute deterioration of liver tests) been observed.

PICO 11: AG 5.8

Schlüsselfrage:

GCS 11 AG 5.8
P: MDR3 deficiency / PFIC type 3 / Low phospholipid associated cholestasis
LPAC
I: Therapy with ursodeoxycholic acid
C: no therapy
O: Gall stones
bile stones

Inhalt: *1 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Gille, Nicolas 2020	n/a	Prospective cohort study.

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: *1 Bewertung(en)*

Gille, Nicolas. Low phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: A rare cause of acute pancreatitis that should not be neglected. World journal of hepatology. 12. . 2020

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Prospective cohort study.	Funding sources: Declared. Conflict of Interests: Declared. Randomization: - Blinding: - Dropout rates: The mean follow-up time was 19.7 mo	Total no. patients: 24 patients with LPAC syndrome. Recruiting Phase: Between January 1, 2017 and August 31, 201 Inclusion criteria: All patients aged over 18 years old who were consulted or hospitalized in two hospitals in Paris, France (Bichat University Hospital and Croix-Saint-Simon Hospital. All patients whose profiles led to a clinical suspicion of LPAC syndrome underwent a liver ultrasound examination performed by an experienced radiologist to confirm the diagnosis of LPAC syndrome. Exclusion criteria: Patients were excluded from the study if they had an acute pancreatitis with any other etiology, if they suffered from chronic alcoholism or, if at the ultrasound examination, their liver was dysmorphic or had massive steatosis.	Interventions: UDCA Comparison: No UDCA
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 7 /9 stars. Downgrade due to 0 stars in comparability domain.		

Author's conclusion: LPAC syndrome is easy to diagnose and treat; therefore, it should no longer be overlooked. To increase its detection rate, all patients who experience recurrent biliary symptoms following an episode of acute pancreatitis should undergo an ultrasound examination performed by a radiologist with knowledge of the disease.

Outcome Measures/results	Primary udca treatment response, pain, adverse events, Secondary -	Results: **UDCA treatment** UDCA is effective and has a rapid and positive impact on symptomatology (94% efficacy with an average onset of action of 3.4 weeks in our study). This observation suggests that symptoms are not directly related to stones, but may be due to inflammation of intrahepatic bile ducts or to cholesterol crystals not detected by echography **Adverse events:** UDCA was well-tolerated: e.g., only two patients (11%) experienced side effects (nausea and diarrhea) which required lowering their dosage. No patients experienced side effects strong enough to completely stop the treatment.

PICO 12: AG 5.9

Schlüsselfrage:

GCS 12 AG 5.9
P: Bile acid synthesis defects
congenital bile acid synthesis defect
I: Therapy with primary bile acids
#cholic acid, chenodeoxycholic acid
C: ursodeoxycholic acid
or no therapy (control)
O: Hyperbilirubinemia
Jaundice

Inhalt: *3 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Gonzales, Emmanuel 2018	n/a	Prospective Cohort study
Heubi, James E 2017	n/a	phase 3, open-label, single-arm, nonrandomized, noncomparative study
Heubi, James E 2020	n/a	phase 3, open-label, single-arm, nonrandomized, noncomparative study Extension of Heubi et al 2017.

Cochrane Risk of Bias Tool 1 (RCT): *2 Bewertung(en)*

Heubi, James E. Oral Cholic Acid Is Efficacious and Well Tolerated in Patients With Bile Acid Synthesis and Zellweger Spectrum Disorders. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 65. . 2017

Population	Intervention / Comparison	Outcomes/Results	Methodical Notes
Evidence level: n/a Study type: phase 3, open-label, single-arm, nonrandomized, noncomparative study Number of Patients: 85 patients with bile acid synthesis defects (63 with single enzyme defects (SED) and 22 with	Intervention: cholic acid orally 10 to 15 mg/kg/day. Comparison: pre-post comparison	Primary: pre- to post-treatment in atypical urinary bile acids, liver chemistries (serum aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase), and height and weight. Additional efficacy variables included changes in serum bilirubin and liver histology. Secondary: - Results: **Serum Bilirubin** Mean serum bilirubin in the ITT population (n = 85) de- creased from pretreatment to post-treatment for each bilirubin category (total, direct, indirect, and not otherwise specified), but the decrease (from 3.5 to 0.6 mg/dL) was statistically significant only	Funding Sources: declared. COI: declared. Randomization: not randomized Blinding: open-label Dropout Rate/ITT- Analysis: intention-to treat analysis was performed. Notes: Cochrane risk of bias tool (Rob)-1 1 questions were considered to be

ellweger spectrum disorders (ZSD) Recruiting Phase: January 3, 1992 to December 31, 2009 Inclusion Criteria: no clear definition stated. Exclusion Criteria: No specific exclusion criteria were defined for the study.	for direct bilirubin (P < 0.001) **Safety Assessments:** AE: overall 114 events in 38/79 (48%) of patients Subgroup: SED 44 events in 21 (42%) of patients ZSD 70 events in 17 (59%) of patients SAE: overall 28 events in 16/79 (20%) of patients Subgroup: SED 6 events in 5 (10%) of patients ZSD 22 events in 11 (22%) of patients Deaths: overall 21 events in 21/79 (27%) of patients Subgroup: SED 7 events in 7 (14%) of patients ZSD 14 events in 14 (28%) of patients Treatment-related AE overall 3 events in 2/79 (3%) of patients Subgroup: SED 3 events in 2 (4%) of patients ZSD 0 events in 0 (0%) of patients Treatment-related SAE overall 0 events in 0/79 (0%) of patients Subgroup: SED 0 events in 0 (0%) of patients ZSD 0 events in 0 (0%) of patients AE leading to drug discontinuation: overall 6 events in 4/79 (5%) of patients Subgroup: SED 3 events in 3 (6%) of patients ZSD 3 events in 1 (2%) of patients Author's Conclusion: Oral cholic acid is a safe, efficacious, and well-tolerated treatment for BASD due to SED and ZSD.	unclear risk of bias; 4 question was considered to be high risk of bias Overall risk of bias: High Downgrade due to high risk of bias in the randomization, allocation concealment, description of inclusion and blinding.

Heubi, James E. Open-label Phase 3 Continuation Study of Cholic Acid in Patients With Inborn Errors of Bile Acid Synthesis. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 70. . 2020

Population	Intervention / Comparison	Outcomes/Results	Methodical Notes
Evidence level: n/a Study type: phase 3, open-label, single-arm, nonrandomized, noncomparative study Extension of Heubi et al 2017. Number of Patients: 53 patients with bile acid synthesis defects (41 with single enzyme defects (SED) and 12 with ellweger spectrum disorders (ZSD) Recruiting Phase: January 1, 2010 through July 31, 2016. Inclusion Criteria: Eligible patients had a diagnosis of an inborn error of bile acid synthesis as a SED or ZSD. Patients who had received cholic acid as part of the previous study (4) and newly diagnosed (treat- ment-naı¨ve) patients were eligible. Diagnosis of an inborn error of bile acid synthesis was confirmed based on urine fast-atom-bom-bardment ionization mass-spectrometry (FAB-MS) analysis Exclusion Criteria: No specific exclusion criteria were defined for the study.	Intervention: cholic acid orally 10 to 15 mg/kg/day. Comparison: pre-post comparison	Primary: pre- to post-treatment in atypical urinary bile acids, liver chemistries (serum aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase), and height and weight. Additional efficacy variables included changes in serum bilirubin and liver histology. Secondary: - Results: **Total Serum Bilirubin (mg/dL), mean (SD)** Overall n = 48, BL 3.3 (7.7), change from BL to worst 0.3 (1.6), change from BL to best -0.9 (2.6) Subgroups: Treatment naive n = 20, BL 6.4 (10.9), change from BL to worst 0.2 (2.5), change from BL to best -1.5 (2.9) Prev. treated n = 28, BL 1.2 (2.7), change from BL to worst 0.3 (0.4), change from BL to best -0.6 (2.3) SED n = 39, BL 3.7 (8.4), change from BL to worst 0.3 (1.8), change from BL to best -1.1 (2.8) Zellweger n = 9, BL 1.8 (2.5), change from BL to worst 0.3 (0.5), change from BL to best -0.4 (1.0). **Adverse Events** Overall, 44 patients (83%) experienced at least 1 TEAE, including 34 patients with SEDs and 10 with ZSDs. The most common TEAE in the overall population was upper respiratory tract infection (17%), followed by abdominal pain, diarrhea, disease progression, and reduced serum 25-hydroxyvitamin D (11% each). TEAEs were predominantly mild or moderate in intensity. The majority of TEAEs were considered by the investigator to be unrelated to study treatment. There were 10 TEAEs in 7 (15%) patients (all with SEDs) that were considered possibly related to treatment. These TEAEs included gastrointestinal disorders, uri- nary tract infection, and peripheral	Funding Sources: declared. COI: declared. Randomization: not randomized. Blinding: open-label Dropout Rate/ITT-Analysis: intention-to treat analysis was performed. Notes: Cochrane risk of bias tool (Rob)-1 1 questions were considered to be unclear risk of bias; 4 question was considered to be high risk of bias Overall risk of bias: High Downgrade due to high risk of bias in the randomization, allocation concealment, description of inclusion and blinding.

neuropathy; the only possibly related TEAE reported in more than 1 patient was diarrhea (n = 3). Four patients (8%), all with SEDs, reported TEAEs leading to discontinuation. Three patients discontinued because of disease progression (considered by the investigator as unrelated to treat- ment) and 1 because of peripheral neuropathy (considered by the investigator as possibly related to treatment).

Serious Adverse Events

SAEs occurred in 19 (36%) patients, including 12 patients with SEDs and 7 with ZSDs. SAEs that occurred in more than 1 patient were disease progression (n = 5), coagulopathy (n = 3), pneumonia (n = 3), influenza (n = 2), fracture (n = 2), encephalopathy (n = 2), and respiratory failure (n = 2). No SAEs were considered treatment- related. A total of 6 deaths were reported (including the 4 reported as reasons for discontinuation) in 2 patients with SEDs (1 completed suicide; 1 thrombosis), and 4 patients with ZSDs (1 hepatic failure; 1 sepsis; 2 disease progression).

Author's Conclusion: Oral cholic acid provides a safe and efficacious short- and long- term therapy for patients with BASD.

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: *1 Bewertung(en)*

Gonzales, Emmanuel. Cholic acid for primary bile acid synthesis defects: a life-saving therapy allowing a favorable outcome in adulthood. Orphanet journal of rare diseases. 13. . 2018

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Prospective Cohort study	Funding sources: AMFE (“Association Maladies Foie Enfants”, Malakoff, France), MLD (Monaco Liver Disorder, Monaco), and foundation Rumsey-Cartier (Geneva, Switzerland) Conflict of Interests: EJ consulted for laboratory CTRS (France). EG received support for travel from CTRS, Alexion, Spindler Mayoli, Albireo. The	Total no. patients: 15 Recruiting Phase: 1993 to August 2007 and reported in 2009 were again followed prospectively during CA therapy from August 2007 to 2017 Inclusion criteria: Not stated	Interventions: From 1993 to August 2007, patients received cholic acid(Dr Falk Pharma GmbH, Freiburg, Germany, and AGEPS, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Paris, France) was started at a median age of 3.9 years (range, 0.3–13.1 years). CA was given daily in 2 divided doses for a median of 12.4 years (range, 5.6 –15 years) with 50-mg and/or 250-mg capsules. Initial mean daily doses were 14.2 mg/kg and 10 mg/kg in 3-HSD and 4-3oxo-R deficiencies, respectively.

	other authors reported no conflict of interest. Randomization: / Blinding: / Dropout rates: /	Exclusion criteria: Not stated	Since August 2007, patients received cholic acid (Orphacol, Laboratoires CTRS, Boulogne-Billancourt, France) in two divided doses with 50 mg and/or 250 mg capsules. At this date, the mean daily dose of CA was 6.3 mg/kg and 5.3 mg/kg in 3β-HSD deficiency and Δ4 –3-oxo-R deficiency patients, respectively. One patient with Δ4 –3oxo-R deficiency (patient 14) was still receiving daily 4 mg/kg of UDCA (200 mg/d) given separately from CA. Comparison: Pre-Post Comparison
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies / Case control studies: 5 /9 stars. Downgrade due to 0 stars in comparability domain Author's conclusion: All in all, these data show that oral CA therapy is a safe and effective long-term treatment of the most common primary bile acid synthesis defects. CA therapy allows affected children to reach adulthood in good health condition without the need for a liver transplantation. Provided a successful transition and a follow-up during adulthood performed by a specialized hepatologist, it is likely that CA therapy will guarantee to patients, including patients diagnosed at adult age, a normal quality of life throughout all their lifetime		
Outcome Measures/results	Primary 1) physical examination at least once a year; 2) blood liver biochemistry tests including alpha-fetoprotein and total serum bile acids; 3) abdominal ultrasonography; 4) urine bile acid analyses by gas chromatography/mass spectrometry (GC-MS). Secondary /		Results: The median age at last follow-up and the median time of follow-up with treatment were 24.3 years (range: 15. 3–37.2) and 21.4 years (range: 14.6–24.1), respectively. At last evaluation, physical examination findings and blood laboratory test (liver tests, alphafetoprotein, prothrombin time, factor V, albumin, bile acids, and fat-soluble vitamins) were normal in all patients. **Bile acids** In the 13 patients with 3β-HSD deficiency, at initial evaluation and before CA therapy, 3β-hydroxylated-Δ5 derivatives represented an average of 94% of total urinary bile acids. These atypical bile acids were dramatically reduced at last evaluation in our previous report after a median follow-up of around 10 years with CA therapy. In the present report and at last evaluation after a median follow-up of 21.9 years with CA therapy, these atypical metabolites were still dramatically reduced by 300 fold (mean: 0.064 µmol/mmol creatinine) and were undetectable in six patients (patients 1, 2, 7, 11, 12. 13). However, in case of imperfect compliance (patients 6 and 8), we observed an increase in the amount of these atypical BA, which decreased again to their usual levels after

improvement of compliance (patient 6). In the two patients with Δ4 –3-oxo-R deficiency, at initial evaluation and before CA therapy, 3-oxo-Δ4 derivatives represented an average of 89% of total urinary bile acids. These atypical bile acids were highly reduced by 30 fold at last evaluation in our previous report after a follow-up of around 10 years with CA therapy. In the present report and at last evaluation after a follow-up of 20 years with CA therapy, these atypical bile acids remained at similar levels with a reduction of 37 fold (1.81 µmol/ mmol creatinine). No problem of compliance was observed in these 2 patients.

Liver fibrosis

Liver fibrosis scored in liver biopsies (n = 3, patients 10, 14 and 15) or assessed by elastography (n = 23 measurements, all patients but patient 2), after 7.5 to more than 20 years of CA therapy, showed a marked improvement with disappearance of cirrhosis (patients 4, 7, 14). In the only patient in whom liver fibrosis was not evaluated after 10 years with CA therapy, liver sonogram was normal at age 27.9 and after 23.6 years with CA (patient 2, family B). No signs of cholestasis and of inflammatory activity were seen in the biopsy of patient 10 (family G) with 3β-HSD deficiency performed after 11.5 years of treatment and in the two biopsies performed after 16 years of treatment in patients 14 and 15 (Family J) with Δ4 –3-oxo-R deficiency.

Jaundice

With CA therapy, the clinical condition improved dramatically in all children. Jaundice disappeared within a few weeks, splenomegaly after a few
months or years, and hepatomegaly more slowly

PICO 14: AG 3/4

Schlüsselfrage:

GCS 14 AG 3/4
P: Patients with GCS / PFIC
Screening for hepatobiliary malignancies #HCC, CCA
I: Structured Surveillance
(AFP / ultrasound elective, on regular basis)
C: No Structured Surveillance
O: Malignancy: Diagnosis (timepoint of) and outcome

Inhalt: *2 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Alhammad, Abdullah 2016	n/a	Retrospective cohort study.
Park, Ji Sook 2016	n/a	Case series

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: *2 Bewertung(en)*

Alhammad, Abdullah. Solitary Hepatic Nodule Adjacent to the Right Portal Vein: A Common Finding of Alagille Syndrome?. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 62. . 2016

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Retrospective cohort study.	Funding sources: Declared. Conflict of Interests: Declared Randomization: - Blinding: - Dropout rates: -	Total no. patients: 39 children with clinically and/or genetically confirmed ALGS Recruiting Phase: August 1999–October 2014) Inclusion criteria: Inclusion criteria were children <18 years of age, and a clinical and/or genetically confirmed diagnosis of ALGS with 1 ultrasound (US), computed tomography (CT) scan, and magnetic resonance imaging (MRI) performed before liver transplant available on the SickKids picture archival and communication system. Exclusion criteria: -	Interventions: Screening using genetics, US, CT, MRT. Comparison: -
Notes:	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 6 /9 stars. Downgrade due to 0 stars in comparability domain.		

Author's conclusion: Combining our series and previous case reports, the presence of a large nodule adjacent to the right portal vein appears to be a common finding in ALGS. The typical location, normal a-fetoprotein levels, and magnetic resonance imaging features with vessels coursing through the lesion can reliably differentiate this benign nodule from hepatocellular carcinoma

Outcome Measures/results	Primary Lesions: focal hepatic, other hepatic, extrahepatic. Secondary -	Results: Focal Hepatic Lesions Focal hepatic lesions were identified in 12 of the 39 (30%) children (2–18 years, median age 10 years), solitary in 11 and multiple (8–10) in 1. Two of the 5 children with NOTCH2 mutation had focal hepatic lesions. Six of these 12 children had imaging changes consistent with cirrhosis and 7 of 12 had radiologic evidence of portal hypertension. A 2-year-old child with multiple lesions had HCC with metastases... There was no malignancy Pathology was available in 4 solitary nodules .... There was an absence of inter- lobular bile ducts. There was no malignancyL

Park, Ji Sook. Clinical and ABCB11 profiles in Korean infants with progressive familial intrahepatic cholestasis. World journal of gastroenterology. 22. . 2016

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Case series	Funding sources: Conflict of Interests: There was no conflict of interest among the authors. Randomization: Blinding: Dropout rates:	Total no. patients: n = 5 Recruiting Phase: 2005 - 2006 Inclusion criteria: PFIC, suspected based on intrahepatic cholestasis with normal ranged GGT or on the results of the genetic analyses Exclusion criteria: Inborn error of metabolism, total parenteral nutrition, drug related cholestasis, congenital infection, and cholestasis secondary to sepsis were excluded.	Interventions: Genetic analysis (direct sequencing analysis of ABCB11) Comparison:

Notes:

Newcastle-Ottawa-Scale (NOS): 6/9
Risk of bias regarding the comparability domain (0/3 stars).

Author's conclusion: Alterations in the transmembrane of the bile salt export pump in the Korean infants were different from those previously reported in Chinese, Japanease, Taiwanese, and European patients.

Outcome Measures/results	Primary Mutations of ABCB11 Secondary	Results: Three of the 10 alleles examined showed mutations: compound heterozygous 677C>T (S226L)/3007G>T (G1003R) in patient 1 and heterozygous 2296G>A (G776R) in patient 2. Three of the five patients showed no mutation of ABCB11. The PolyPhen program (http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2) predicted that S226L is probably benign with a score of 0.175, but the SIFT program (http://sift.jcvi.org) predicted that S226L deleteriously affects protein function. G1003R and G776R were predicted to be probably damaging with scores of 1.000 by the PolyPhen-2 program and to affect deleteriously protein

functions. 3007G/T (G1003R) was a novel mutation of ABCB11.
Most of the previously reported mutations in Chinese and Europeans are located in the canalicular cytoplasm. However, three different missense mutations (S226L, G1003R, and G775R) in the present study were located at and near the transmembranous (TM) part of BSEP (bile salt export pump).

PICO 15: AG 3 und AG 5

Schlüsselfrage:

GCS 15 AG 3/5
P: Patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy
#ICP
I: Therapy with ursodeoxycholic acid
#UDCA
C: No therapy with ursodeoxycholic acid
O: itch, Perinatal outcome

Inhalt: *3 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Luo, Mingjuan 2021	n/a	Retrospective Case-Control Study.
Ovadia, Caroline 2021	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: One critical flaw (item 9), three non-critical flaws (items 3, 6, and 10) Overall quality of evidence: Low Adjustment was done for bile acid concentrations at baseline, number of fetuses, and maternal parity, because of the established relationships between these confounders and adverse perinatal outcomes, and anticipated data availability.	Individual patient data (IPD) meta-analysis, Intervention, Systematic review
Walker, Kate F 2020	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: One critical flaws (item 2), no non-critical flaw. Overall quality of evidence: Low	Systematic review and META

AMSTAR 2: Systematic Reviews: *2 Bewertung(en)*

Ovadia, Caroline. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and individual participant data meta-analysis. The lancet. Gastroenterology & hepatology. 6. . 2021

Overall confidence/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for	Population: Ursodeoxycholic acid use in women with intrahepatic cholestasis of	Primary: Stillbirth prevalence by ursodeoxycholic acid treatment	- Alessandrelli F, 2009, Dig Liver Dis.

systematic reviews:
One critical flaw (item 9), three non-critical flaws (items 3, 6, and 10)
Overall quality of evidence: Low

Adjustment was done for bile acid concentrations at baseline, number of fetuses, and maternal parity, because of the established relationships between these confounders and adverse perinatal outcomes, and anticipated data availability.

Study type: Individual patient data (IPD) meta-analysis, Intervention, Systematic review
Databases: PubMed, Web of Science, Embase, MEDLINE, CINAHL, Global Health, MIDIRS, and Cochrane without language restrictions. The reference lists of selected articles and relevant reviews were also searched to identify any manuscripts of potential relevance not already found in the database search.

Search period: between database inception, and Jan 1, 2020,

Inclusion Criteria: Studies had to have ethical approval to share data and 30 or more study participants, and publications had to report at least one of: stillbirth, preterm birth, neonatal unit admission, meconium-stained amniotic fluid, or neonatal death.

Prospective case-control studies, prospective cohort studies, retrospective cohort studies, population based studies, pregnancy

Intervention: Ursodeoxycholic acid (at any dose and duration)

Comparison: No treatment (defined as no agents intended to alter course of the disease, rather than symptoms: i.e. treatment with antihistamines / topical creams / vitamin K would be permissible) or placebo.

Secondary: Maternal (safety) outcomes: onset of labour (spontaneous or induced, including elective caesarean), the mode of delivery (spontaneous vaginal, assisted vaginal, elective caesarean, or emergency caesarean), pre-eclampsia, gestational diabetes (not reported as the majority of women were diagnosed with intrahepatic cholestasis of pregnancy after screening for [and diagnosing] gestational diabetes), and postpartum haemorrhage.

Perinatal: all components of the composite outcome (spontaneous birth, iatrogenic birth, and total preterm birth), early preterm birth (<34 gestational weeks), neonatal unit admission, meconium-stained amniotic fluid, umbilical cord arterial pH of less than 7·0, an Apgar score of less than 7 at 5 min of life, perinatal death, small for gestational age, large for gestational age, and spontaneous preterm birth.

Results: The authors of the 85 studies fulfilling our inclusion criteria were contacted. Individual participant data from 6974 women in 34 studies were included in the meta-analysis, of whom 4726 (67·8%) took ursodeoxycholic acid. Stillbirth occurred in 35 (0·7%) of 5097 fetuses among women with intrahepatic cholestasis of pregnancy treated with ursodeoxycholic acid and in 12 (0·6%) of 2038 fetuses among women with intrahepatic cholestasis of pregnancy not treated with ursodeoxycholic acid (adjusted odds ratio [aOR] 1·04, 95% CI 0·35–3·07; p=0·95).
Ursodeoxycholic acid treatment also had no effect on the prevalence of stillbirth when considering only randomised controlled trials (aOR 0·29, 95% CI 0·04–2·42; p=0·25).

- Bacq Y, 2017, Dig Liver Dis.
- Batsry L, 2019, Arch Gynecol Obstet.
- Broom K, 2016, ANZJOG.
- Brouwers L2015, Am J Obstet Gynecol.
- Brun-Furrer R, 2016, Obstet Gynecol.
- Casagrandi D, 2017, Br J Obstet Gynaecol.
- Castaño G, 2006, Clin Sci 2006.
- Chappell LC, 2012, BMJ 2012.
- Chappell LC, (PITCHES) 2019, Lancet.
- Cui Y, 2018, Clin Chim Acta.
- Estiú MC, 2017, PLoS One 2017.
- Gardiner FW, 2019, Obstet Med.
- Geenes V, 2014,Hepatology.
- Grymowicz M, 2016, Scand J Gastroenterol.
- Günaydin B, 2017, Turkish J Med Sci.
- Juusela AL, 2019, J Neonatal Perinatal.

and randomised controlled trials that reported bile acid concentrations and perinatal outcomes (at least one of stillbirth, preterm birth, neonatal unit admission, and meconium stained amniotic fluid).

Personal communications of unpublished cohorts.

Exclusion Criteria: Studies that did not report on any individual with intrahepatic cholestasis of pregnancy and bile acid concentrations of 40 µmol/L or more at any point in pregnancy were excluded because more adverse perinatal outcomes occur at these concentrations.

Case reports, studies not comprising cohorts, or successive cases seen in a unit, studies with high risk of bias from groups selected (e.g. where a subgroups of babies with poor outcomes were explicitly excluded).
Studies with 30 or fewer study participants.

Ursodeoxycholic acid treatment had no effect on the prevalence of the composite outcome in all studies (aOR 1·28, 95% CI 0·86–1·91; p=0·22), but was associated with a reduced composite outcome when considering only randomised controlled trials (0·60, 0·39–0·91; p=0·016).

Perinatal and maternal outcomes according to ursodeoxycholic acid treatment using individual participant data from all studies

Perinatal Outcomes all studies (n = 34)
Stillbirth: treated with UDCA: 35/5097 (0·7%), not treated with UDCA: 12/2038 (0·6%), aOR (95% CI): 1·04 (0·35–3·07) p=0·95
Composite outcome treated with UDCA 2480/5314 (46·7%), not treated with UDCA: 514/2213 (23·2%), aOR (95% CI): 1·28 (0·86–1·91) p=0·22
Total preterm birth (<37 weeks' gestation) treated with UDCA 2476/5287 (46·8%), not treated with UDCA: 508/2208 (23·0%), aOR (95% CI): 1·30 (0·87–1·94) p=0·20
Spontaneous preterm birth (<37 weeks' gestation) treated with UDCA 767/4871 (15·7%), not treated with UDCA: 169/2175 (7·8%), aOR (95% CI): 0·55 (0·35–0·88) p=0·012
Iatrogenic preterm birth(<37 weeks' gestation) treated with UDCA 1293/4871 (26·5%), not treated with UDCA: 306/2175 (14·1%), aOR (95% CI): 1·13 (0·75–1·70) p=0·55
Meconium-stained amniotic fluid treated with UDCA 703/4694 (15·0%), not treated with UDCA: 304/1987 (15·3%), aOR (95% CI): 0·69 (0·50–0·95) p=0·022
Apgar score less than 7 at 5 min treated with UDCA 156/5008 (3·1%), not treated with UDCA: 37/2150 (1·7%), aOR (95% CI): 1·09

- Kebapcilar AG, 2010, J Matern Neonatal Med.
- Kenyon A, 2001, Br J Obstet Gynaecol.
- Kohari KS, 2017, J Matern Neonatal Med.
- Kondrackiene J, 2005, Gastroenterology.
- Lee R, 2007, Am J Obstet Gynecol.
- Liu X, L2016, J Matern Neonatal Med.
- Madazli R, 2015, J Obstet Gynaecol.
- Majewska A, 2019, Ginekol Pol.
- Marathe JA, 2017, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.
- Öztekin D, 2009, Arch Gynecol Obstet.
- Roncaglia N, 2004, Br J Obstet Gynaecol.
- Rook M, Vargas J, 2012, PLoS One.
- Shan D, 2016, Twin Res Hum Genet.
- Turro E, 2020, Nature 2020.
- Wong LFA, 2008, J

(0·57–2·07) p=0·80
Umbilical cord arterial pH less than 7·0 treated with UDCA 6/1649 (0·4%) 8/871 (0·9%), aOR (95% CI): 0·86 (0·15–4·82) p=0·86
Large for gestational age treated with UDCA 492/4116 (12·0%), not treated with UDCA: 220/1432 (15·4%), aOR (95% CI): 1·57 (1·09–2·25) p=0·014
Small for gestational age treated with UDCA 351/4116 (8·5%), not treated with UDCA: 83/1432 (5·8%), aOR (95% CI): 0·98 (0·60–1·59) p=0·92
Neonatal unit admission treated with UDCA 1298/4787 (27·1%), not treated with UDCA: 457/2081 (22·0%), aOR (95% CI): 0·96 (0·70–1·32) p=0·79
Perinatal death treated with UDCA 34/3403 (1·0%), not treated with UDCA: 9/1606 (0·6%), aOR (95% CI): 1·37 (0·32–5·87)

Maternal Outcomes all studies (n = 34):
Pre-eclampsia treated with UDCA 206/3618 (5·7%), not treated with UDCA: 121/1574 (7·7%), aOR (95% CI): 1·14 (0·53–2·47)
Unassisted vaginal birth treated with UDCA 1926/3842 (50·1%), not treated with UDCA: 1146/1853 (61·8%), aOR (95% CI): 1·08 (0·83–1·41)

Perinatal Outcomes RCTs (n = 4)
Stillbirth: treated with UDCS: 1/439 (0·2%) , not treated with UDCA: 3/429 (0·7%) , aOR (95% CI): 0·29 (0·04–2·42) p=0·25
Composite outcome: treated with UDCS: 75/439 (17·1%) , not treated with UDCA: 107/429 (24·9%) , aOR (95% CI): 0·60 (0·39–0·91) p=0·016
Total preterm birth (<37 weeks' gestation) treated with UDCS: 75/438 (17·1%) , not

treated with UDCA: 106/428 (24·8%) , aOR (95% CI): 0·61 (0·40–0·92) p=0·019
Spontaneous preterm birth (<37 weeks' gestation) treated with UDCS: 30/438 (6·8%) , not treated with UDCA: 52/428 (12·1%) , aOR (95% CI): 0·56 (0·31–1·01) p=0·052
Iatrogenic preterm birth(<37 weeks' gestation) treated with UDCS: 45/438 (10·3%) , not treated with UDCA: 54/428 (12·6%) , aOR (95% CI): 0·80 (0·48–1·33) p=0·39
Meconium-stained amniotic fluid treated with UDCS: 55/436 (12·6%) , not treated with UDCA: 85/425 (20·0%) , aOR (95% CI): 0·51 (0·34–0·77) p=0·001
Apgar score less than 7 at 5 min treated with UDCS: 10/437 (2·3%) , not treated with UDCA: 11/419 (2·6%) , aOR (95% CI): 0·85 (0·37–1·94) p=0·70
Umbilical cord arterial pH less than 7·0 treated with UDCS: 3/164 (1·8%) , not treated with UDCA: 3/161 (1·9%) , aOR (95% CI): 0·71 (0·12–4·10) p=0·70
Large for gestational age treated with UDCS: 65/402 (16·2%) , not treated with UDCA: 45/395 (11·4%) , aOR (95% CI): 1·51 (1·00–2·29) p=0·052
Small for gestational age treated with UDCS: 23/402 (5·7%) , not treated with UDCA: 20/395 (5·1%) , aOR (95% CI): 1·25 (0·62–2·50) p=0·53
Neonatal unit admission treated with UDCS: 58/438 (13·2%) , not treated with UDCA: 78/427 (18·3%) , aOR (95% CI): 0·67 (0·43–1·03) p=0·067
Perinatal death treated with UDCS: 1/378 (0·3%) , not treated with UDCA: 2/363 (0·6%) , aOR (95% CI): 0·40 (0·04–3·63) p=0·41
Maternal Outcomes RCT (n = 4)
Pre-eclampsia treated with UDCS: 1/51 (2·0%)

, not treated with UDCA: 0/43 (0·0%) , aOR (95% CI): NA, p-value: NA
Unassisted vaginal birth treated with UDCS: 261/412 (63·3%) , not treated with UDCA: 253/397 (63·7%) , aOR (95% CI): 0·94 (0·70–1·27) p=0·70

Perinatal and maternal outcomes according to ursodeoxycholic acid treatment for singleton pregnancies using individual participant data from all studies

All studies (n=34)
Perinatal Outcome
Stillbirth: Treated with ursodeoxycholic acid: 21/3700 (0·6%), Not treated with UDCA: 11/1801 (0·6%), aOR (95% CI): 0·71 (0·10–4·99) p=0·73
Composite outcome: Treated with ursodeoxycholic acid: 1262/3881 (32·5%), Not treated with UDCA:
353/1955 (18·1%), aOR (95% CI): 0·68 (0·48–0·97) p=0·034
Total preterm birth: Treated with ursodeoxycholic acid: (1258/3855 (32·6%), Not treated with UDCA:
347/1952 (17·8%), aOR (95% CI): 0·69 (0·48–0·98) p=0·040
Spontaneous preterm birth: Treated with ursodeoxycholic acid: 365/3702 (9·9%), Not treated with UDCA:
109/1932 (5·6%), aOR (95% CI): 0·54 (0·31–0·94) p=0·028
Iatrogenic preterm birth: Treated with ursodeoxycholic acid: 740/3702 (20·0%), Not treated with UDCA:
218/1932 (11·3%), aOR (95% CI): 0·88 (0·56–1·37) p=0·56
Meconium-stained amniotic fluid: Treated with ursodeoxycholic acid: 499/3360 (14·9%), Not

treated with UDCA:
266/1760 (15·1%), aOR (95% CI): 0·58 (0·41–0·83) p=0·003
Apgar score: Treated with ursodeoxycholic acid: 115/3607 (3·2%), Not treated with UDCA: 32/1902 (1·7%), aOR (95% CI): 0·76 (0·31–1·88) p=0·56
Umbilical cord arterial pH <7·0: Treated with ursodeoxycholic acid: 3/1351 (0·2%), Not treated with UDCA:
8/779 (1·0%), aOR (95% CI): 0·37 (0·04–3·30) p=0·37
Large for gestational age: Treated with ursodeoxycholic acid: 462/2878 (16·1%), Not treated with UDCA:
213/1217 (17·5%), aOR (95% CI): 1·55 (1·07–2·25) p=0·021
Small for gestational age: Treated with ursodeoxycholic acid: 121/2878 (4·2%), Not treated with UDCA:
39/1217 (3·2%), aOR (95% CI): 1·33 (0·61–2·93) p=0·48
Neonatal unit admission: Treated with ursodeoxycholic acid: 729/3407 (21·4%), Not treated with UDCA:
371/1842 (20·1%), aOR (95% CI): 0·72 (0·50–1·06) p=0·097
Perinatal death: Treated with ursodeoxycholic acid: 19/2747 (0·7%), Not treated with UDCA: 9/1439 (0·6%), aOR (95% CI): 0·54 (0·06–4·83) p=0·58
Maternal Outcomes
Pre-eclampsia: Treated with ursodeoxycholic acid: 122/2971 (4·1%), Not treated with UDCA: 99/1469 (6·7%), aOR (95% CI): 0·75 (0·26–2·19) p=0·60
Unassisted vaginal birth: Treated with ursodeoxycholic acid: 1860/3224 (57·7%), Not treated with UDCA:

1121/1740 (64·4%), aOR (95% CI): 1·06 (0·80–1·39) p=0·70

Randomised controlled trials (n=4)
Perinatal Outcome
Stillbirth: Treated with ursodeoxycholic acid: 1/388 (0·3%), Not treated with UDCA: 2/367 (0·5%), aOR (95% CI): 0·40 (0·03–4·66) p=0·46
Composite outcome: Treated with ursodeoxycholic acid: 42/388 (10·8%), Not treated with UDCA: 67/367 (18·3%), aOR (95% CI): 0·51 (0·33–0·78) p=0·002
Total preterm birth: Treated with ursodeoxycholic acid: 42/387 (10·9%), Not treated with UDCA: 66/366 (18·0%), aOR (95% CI): 0·51 (0·33–0·79) p=0·002
Spontaneous preterm birth: Treated with ursodeoxycholic acid: 18/387 (4·7%), Not treated with UDCA: 32/366 (8·7%), aOR (95% CI): 0·46 (0·25–0·86) p=0·015
Iatrogenic preterm birth: Treated with ursodeoxycholic acid: 24/387 (6·2%), Not treated with UDCA: 34/366 (9·3%), aOR (95% CI): 0·63 (0·37–1·09) p=0·10
Meconium-stained amniotic: Treated with ursodeoxycholic acid: 48/385 (12·5%), Not treated with UDCA: 72/365 (19·7%), aOR (95% CI): 0·54 (0·36–0·81) p=0·003
Apgar score: Treated with ursodeoxycholic acid: 5/386 (1·3%), Not treated with UDCA: 7/361 (1·9%), aOR (95% CI): 0·67 (0·21–2·15) p=0·51
Umbilical cord arterial: Treated with

ursodeoxycholic acid: 1/136 (0·7%), Not treated with UDCA:
3/141 (2·1%), aOR (95% CI): 0·27 (0·02–2·89) p=0·28
Large for gestational age: Treated with ursodeoxycholic acid: 65/354 (18·4%), Not treated with UDCA:
44/338 (13·0%), aOR (95% CI): 1·55 (1·02–2·37) p=0·040
Small for gestational age: Treated with ursodeoxycholic acid: 11/354 (3·1%), Not treated with UDCA:
8/338 (2·4%), aOR (95% CI): 1·30 (0·51–3·28) p=0·58
Neonatal unit admission: Treated with ursodeoxycholic acid: 34/387 (8·8%), Not treated with UDCA:
48/366 (13·1%), aOR (95% CI): 0·64 (0·40–1·02) p=0·061
Perinatal death: Treated with ursodeoxycholic acid: 1/335 (0·3%), Not treated with UDCA:
2/320 (0·6%), aOR (95% CI): 0·40 (0·34–4·65) p=0·46
Maternal Outcomes:
Pre-eclampsia: Treated with ursodeoxycholic acid: 1/48 (2·1%), Not treated with UDCA:
0/40 (0·0%), aOR (95% CI): NA p-value: NA
Unassisted vaginal birth: Treated with ursodeoxycholic acid: 255/387 (65·9%), Not treated with UDCA:
247/366 (67·5%), aOR (95% CI): 0·92 (0·67–1·25) p=0·60

Author's Conclusion: In summary, this meta-analysis suggests that ursodeoxycholic acid treatment in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy reduces the risk of preterm birth.
Previous work has shown that there is an

		increased risk of preterm birth in women with peak bile acid concentrations of 40 µmol/L or more (compared with women with peak bile acid concentrations <40 µmol/L);5 ursodeoxycholic acid treatment should therefore be considered for these women with disease onset before 37 weeks' gestation.	

Methodical Notes

Summary of Findings Result:

Walker, Kate F. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews. 7. . 2020

Overall confidence/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: One critical flaws (item 2), no non-critical flaw. Overall quality of evidence: Low	Population: Women stated to have a diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) based on the presence of pruritus in pregnancy and abnormalities of liver function	Primary: Maternal • Pruritus (scores, change in score, improvement) Fetal/neonatal • Stillbirths or neonatal deaths • Fetal distress/asphyxial events	- Binder 2006 - Chappell 2012 - Chappell 2019 - Diaferia 1996
Study type: Systematic review and META Databases: Cochrane Pregnancy and Childbirth's Trials Register, ClinicalTrials.gov, the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (13 December 2019), and reference lists of retrieved studies Search period: 13.12.2019	Intervention: Pharmacological interventions used to treat intrahepatic cholestasis of pregnancy and its symptoms. Exact interventions: UDCA, SAMe, Guar Gum, activated charcoal, Dexamethasone, Danxioling	Secondary: Maternal • Liver function, as measured by serum bile acid and serum ALT • Caesarean section • Postpartum haemorrhage • Adverse eDects of medication Fetal/neonatal • Meconium-stained liquor • Mean gestational age at birth • Spontaneous birth at less than 37 weeks • Total preterm birth at less than 37 weeks (spontaneous and iatrogenic) • Admission to neonatal intensive care unit	- Fang 2009 - Floreani 1996 - Frezza 1984 - Frezza 1990 - Glantz 2005 - Huang 2004 - Joutsiniemi 2014 - Kaaja 1994 - Kondrackiene 2005 - Leino 1998 - Liu 2006 - Luo 2008 - Nicastri 1998
Inclusion Criteria: Randomised or quasi-randomised controlled trials, including cluster-randomised trials and trials published in abstract form only, that compared any drug with placebo or no treatment, or two drug intervention strategies, for women with a clinical diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy.	Comparison: Placebo or no treatment or another intervention. Including pharmacological interventions or treatments that use medicines or drugs, and including topical preparations and Chinese herbal medicines.	Results: We included 26 trials involving 2007 women.	

Exclusion Criteria: Physical treatments, such as induction of labour

They were mostly at unclear to high risk of bias (two placebo-controlled trials of ursodeoxycholic acid (UDCA)in 715 women to be at low risk of bias).

Ten different pharmacological interventions were assed:
- agents believed to detoxify bile acids (UCDA) and S-adenosylmethionine (SAMe);
- agents used to bind bile acids in the intestine (activated charcoal, guar gum, cholestyramine);
- Chinese herbal medicines (yinchenghao decoction (YCHD), salvia, Yiganling and Danxioling pill (DXLP)), and
- agents aimed to reduce bile acid production (dexamethasone).

<u>UDCA vs placebo:</u> small improvement in pruritus score measure:
MD: −7.64 points (95% CI −9.69 to −5.60 points); 2 trials, 715 women; GRADE moderate certainty.
A score of zero indicates no itch and a score of 100 indicates severe itching.

<u>The evidence for fetal distress and stillbirth were uncertain</u>, due to serious limitations in study design and imprecision
- fetal distress: RR 0.70 (95% CI 0.35 to 1.40); 6 trials, 944 women;
- stillbirth: RR 0.33 (95% CI 0.08 to 1.37); 6 trials, 955 women;
GRADE very low certainty.

We found very few differences for the other comparisons included in this review. There is insufficient evidence to indicate if SAMe, guar gum, activated charcoal, dexamethasone, cholestyramine, Salvia, Yinchenghao decoction, Danxioling and Yiganling, or Yiganling alone or in

- Palma 1997
- Ribalta 1991
- Riikonen 2000
- Roncaglia 2004
- Shi 2002
- Sun 2014
- Wang 2003
- Zhang 2012
- Zhang 2015

combination are effective in treating women with intrahepatic cholestasis of pregnancy.

Author's Conclusion: When compared with placebo, UDCA administered to women with ICP probably shows a reduction in pruritus. However the size of the effect is small and for most pregnant women and clinicians, the reduction may fall below the minimum clinically worthwhile effect. The evidence was unclear for other adverse fetal outcomes, due to very low-certainty evidence. There is insufficient evidence to indicate that SAMe, guar gum, activated charcoal, dexamethasone, cholestyramine, YCHD, DXLP, Salvia, Yiganling alone or in combination are effective in treating women with cholestasis of pregnancy. There are no trials of the efficacy of topical emollients.

Methodical Notes

Summary of Findings Result:

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Case Control: *1 Bewertung(en)*

Luo, Mingjuan. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Associated Adverse Maternal and Fetal Outcomes: A Retrospective Case-Control Study. Gastroenterology research and practice. 2021. . 2021

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Retrospective Case-Control Study.	Funding sources: declared. Conflict of Interests: Nothing to declare. Randomization: n.a. Blinding: n.a. Dropout rates:	Total no. patients: 4287 women (a total of 114 women with ICP and 570 women without ICP were included). Patient characteristics: September 2017 and August 2019 Inclusion criteria: Women with Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP). ICP was diagnosed based on the association of otherwise unexplained pruritus with elevated total bile acids (TBA)(≥10 μmol/l).	Interventions: UDCA (n= 73) Comparison: No UDCA (n= 41) (not stated if this mean placebo or no treatment, probable no treatment).

Exclusion criteria: Women who did not have data for total bile acids (TBA) levels were excluded;
- conditions associated with abnormal liver function tests;
- Women with multiple pregnancies were also excluded.

Necastle Ottawa Scale Case-control study:
NOS Score 7/9 stars.

Notes:

Each woman with ICP was matched to five controls based on
- maternal age (±3 years),
- pregestational body mass index (BMI) (±3kg/m2), and
- gestational age during bile acid measurement (±3 weeks).

Author's conclusion: In conclusion, ICP could result in preeclampsia, cesarean section, and preterm birth. Furthermore, UDCA could decrease the preterm birth rate. Further larger prospective studies are required to determine the adverse effect of ICP during pregnancy and the efficacy of UDCA.

Outcome Measures/results

Primary Adverse Maternal and neonatal effects (preterm <37 weeks);

Secondary Relationship between total bile acid and adverse pregnancy outcomes in women without ICP.

Results: **Adverse Maternal and neonatal effects:**
Gestational age at delivery (weeks):
Non-UDCA: 38.57 (37.86, 39.29),
UDCA: 39.14 (38.43, 39.86), p= 0.01.

Birth weight (g):
Non-UDCA: 3130.00 ± 395.03;
UDCA: 3050.00 ± 480.67, p= 0.36.

Women with ICP have a higher rate of
- Cesarean section: OR: 1.92 (1.25-2.97), p= 3E−3, aOR: 1.76 (1.10-2.81), p= 1.9E−2.
- Preterm birth: OR: 37.22 (4.53-305.64), p= 1E−3, aOR: 24.35 (2.74-216.67), p= 4E−3.
- Fetal distress: OR: 3.05 (0.72-12.97), p= 0.13.
- Preeclampsia: aOR = 16.74, 95%CI 5.29–52.98).

Relationship between total bile acid and adverse pregnancy outcomes in women without ICP (Multivariate analysis):
Preeclampsia: aOR = 1:18, 95% CI 1.07-1.32
preterm birth: aOR = 1:22, 95% CI 1.08–1.37 were related to TBA level in women

without ICP (n = 3725).

UDCA vs Non-UDCA:
Preeclampsia: UDCA: 6/73 (8.22%), Non-UDCA: 6/41 (14.63), OR: 0.52 (0.16-1.74), p= 0.29.
Cesarean section: UDCA: 22/73 (30.14%), Non-UDCA: 18/41 (43.90%), OR: 0.56 (0.25-1.25), p= 0.16.
Preterm birth: UDCA: 1/73 (1.37%), Non-UDCA: 6/41 (14.63%), OR: 0.08 (0.01-0.70), p= 0.02. aOR: 0.10 (0.01-0.90), p= 0.04.

PICO 16: AG 4

Schlüsselfrage:

GCS 16 AG 4
P: Patient with GCS
Alagille, PFIC, Bile acid synthesis defects
I: Diagnostic evaluation with Elastography
#Shearwave Elastography, Fibroscan, transient elastography
C: Transaminases
Other non-invasive fibrosis measurements
O: Diagnostic accuracy in the detection of fibrosis or cirrhosis

Inhalt: *4 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
de Vries, Elsemieke 2020	n/a	Cohort study
Shiau, Henry 2020	n/a	Cross sectional study.
Shneider, Benjamin L 2020	n/a	Cohort study
Smyk, W 2020	n/a	

JBI Checklist for Cross Sectional Studies: *1 Bewertung(en)*

Shiau, Henry. Biopsy Validated Study of Biomarkers for Liver Fibrosis and Transplant Prediction in Inherited Cholestasis. Hepatology communications. 4. . 2020

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
	Funding sources: Declared.	Number of patients: 64 children with ALGS or PFIC (per genetics or strict clinical criteria) with APRI, FIB-4.	
Evidence level: n/a	Conflict of Interests: Declared.	Recruitung Phase: n.s.	Interventions: APRI, FIB-4, conjugated bilirubin
Study type: Cross sectional study.	Randomization: -	Inclusion criteria: Subjects were required to have at least one liver biopsy (from either native liver or explant) and documented genetic or clinical confirmation of ALGS or PFIC subtype 1-3 diagnosisa.	Comparison: each other
	Blinding: Blinded pathologist performed staging.	Exclusion criteria:	

Notes:	Dropout rates: - **Article nominated bei guideline expert working members** Joana-Briggs Institute (JBI) checklist for cross-sectional studies: 1 questions were answered with 'no' and considered to be of high risk of bias (points 6 Author's conclusion: This liver biopsy–validated study suggests that APRI is able to distinguish F3-F4 from F0-F2 in ALGS and PFIC. APRI and FIB-4 may also serve as predictors of risk for LT in ALGS (APRI and FIB-4) and PFIC (FIB-4).	
Outcome measures/results	Primary fibrosis severity and risk for LT Secondary -	Results: **Nonsevere (F0-F2) Versus severe (F3-F4) Fibrosis** F0-F2 Versus F3-F4 in algs 13/40 (32.5%) participants with ALGS were staged as F3-F4 at final biopsy. Among ALGS, there was no difference in age (years) at time of biopsy between F3-F4 and F0-F2 (3.5 vs. 1.6; P = 0.319). However, ALGS with F3-F4 had higher APRI (3 vs. 1.7; P = 0.029) but not FIB-4 (0.3 vs. 0.1; P = 0.076) (Table 1). The AUC of log-transformed APRI and FIB-4 to distinguish F3-F4 in ALGS was 0.72 (P = 0.012) and 0.68 (P = 0.039), respectively. An APRI greater than 2.97 demonstrated a sensitivity (95% confidence interval [CI]) of 61.54% (0.32, 0.86) and specificity of 81.48% (0.62, 0.94) in ALGS. With a 50% increase in APRI, the odds of F3-F4 were 1.31-fold higher (95% CI: 1.04, 1.65; P = 0.023) in ALGS. Log-transformed conjugated bilirubin (AUC = 0.69; P = 0.121) was unable to distinguish F3-F4 in participants with ALGS. F0-F2 Versus F3-F4 in PFIC 10/24 (41.7%) participants with PFIC were staged as F3-F4 at final biopsy. Among PFIC, there was no difference in age at time of biopsy (years) between F3-F4 and F0-F2 (2.2 vs. 1.6; P = 0.682). PFIC with F3-F4 had lower conjugated bil- irubin levels (0.8 vs. 3.4; P = 0.011) and higher APRI (2.0 vs. 0.8; P = 0.053). The AUC of log-transformed APRI and FIB-4 to distinguish F3-F4 in PFIC was 0.74 (P = 0.039) and 0.65 (P = 0.218), respectively. An APRI greater than 0.99 demonstrated a sensitivity (95% CI) of 80% (0.44, 0.98) and specificity of 64.29% (0.35, 0.87) in PFIC. In PFIC, a 50% increase in APRI was not statistically associated with higher odds of F3-F4. Log-transformed conjugated bilirubin (AUC = 0.26 P = 0.115) was also unable to distinguish F3-F4 in participants with PFIC.

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Cohort: *3 Bewertung(en)*

de Vries, Elsemieke. Carriers of ABCB4 gene variants show a mild clinical course, but impaired quality of life and limited risk for cholangiocarcinoma. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 40. . 2020

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Cohort study	Funding sources: None Conflict of Interests: Declared. Randomization: -	Total no. patients: 67 adult patients with an ABCB4 gene variant-associated liver disease Recruiting Phase: n.s. Inclusion criteria: dult patients with a proven ABCB4 gene variant, who	Interventions: UDCA treatment Comparison: No UDCA treatment

	Blinding: - Dropout rates: -	visited dur - ing the past two decades the outpatient liver clinic of two academic medical centres in the Netherlands (Amsterdam University Medical Centers, location AMC, and Erasmus Medical Center, Rotterdam) were included. Exclusion criteria: -
	Article nominated bei guideline expert working members Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 6/9 stars. Downgrade due to 0 stars in the comparability domain.	
Notes:	Author's conclusion: In conclusion, patients with ABCB4 deficiency may present with a variety of clinical manifestations, including LPAC syndrome, ICP, PHSF, biliary cirrhosis, hepatocellular and CCA, but in a vast majority show a mild clinical course without progression over time. Notably, quality of life was diminished in social functioning, general health and energy/fatigue in comparison to the general population and com - parable to patients with PSC. Concerning histology, the Nakanuma scoring system, meanwhile established in PBC and PSC, appears ap- propriate to systematically describe characteristic features in liver specimens of patients with ABCB4 deficiency.	
Outcome Measures/results	Primary Long-term clinical course quality of life and the feasibility of a histological scoring system Secondary -	Results: **Quality of life:** None of the SF-36 domains showed a correlation with gender, age, phenotype of disease, US characteristics, current UDCA treatment, liver stiffness or cholecystectomy. **Fibrosis:** "53% of the patients had a fibrosis score of 0 and 27% had a score of 1; thus, 80% did not show advanced fibrosis (compatible with elastography).

Shneider, Benjamin L. Nonfasted Liver Stiffness Correlates with Liver Disease Parameters and Portal Hypertension in Pediatric Cholestatic Liver Disease. Hepatology communications. 4. . 2020

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Cohort study	Funding sources: Stated, see full text article. Conflict of Interests: Stated, see full text article. Randomization: / Blinding: / Dropout rates: /	Total no. patients: 550 Recruiting Phase: Between November 2016 and August 2019 Inclusion criteria: Children and young adults 21 years of age or younger were approached and enrolled in FORCE if they had a diagnosis of BA and were an active participant in one of two longitudinal observational studies (Prospective Database of Infants with Cholestasis [PROBE; NCT00061828] or Biliary Atresia Study in Infants and Children [BASIC; NCT00345553]), or	Interventions: vibration-controlled Transient elastography in nonfasted and nonsedated participants, using FibroScan according to the manufacturer's instructions (Echosens, Waltham, MA). Comparison: /

		had ALGS or A1ATD and were an active participant in the Longitudinal Observational Study of Genetic Causes of Intrahepatic Cholestasis (LOGIC; NCT00571272). Exclusion criteria: Children with known polysplenia/asplenia, situs inversus, clinically significant ascites, an implantable active medical device (such as a pacemaker or defibrillator), an open wound near the FibroScan site, current pregnancy, or who had undergone liver transplantation were not eligible for FORCE.
	Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 6 /9 stars. Downgrade due to 0 stars in comparability domain / 0 or 1 stars in outcome/exposure domain.	
Notes:	Author's conclusion: It is feasible to obtain LSMs in children, especially over the age of 2 years. LSM correlates with liver parameters and portal hypertension, although disease-specific patterns exist.	
Outcome Measures/results	Primary Thrombocytopenia was defined as a platelet count <150,000 µL. Aspartate aminotransferase (AST) to platelet ratio index (APRI) and gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) to platelet ratio were calculated. Clinically evident portal hypertension (CEPH) was categorized as definite (dCEPH), possible (pCEPH), or absent (aCEPH), using a described research definition Secondary /	Results: The proportion of valid scans by age was 62.3% (95% CI, 49.2%-75.3%), 80.5% (95% CI, 73.4%-87.7%), 85.8% (95% CI, 80.6%-91.0%), and 88.2% (95% CI, 83.7%-92.6%) for <2, 2-5, 5-10, and 10+ years of age, respectively. **Correlation of LSM with biochemical characteristics** Each parameter was examined for its correlation with LSM in the context of the three diseases. In BA, there was a positive correlation between LSM and TB, INR, AST, ALT, GGT, GPR, PELD score, APRI, and spleen size and a negative correlation with albumin and platelet count. The negative relationship between platelet count and LSM in BA persisted even with platelet counts in the “normal” range (i.e., >150,000; P = 0.025). Similar correlations existed for A1ATD (except AST, ALT, and albumin) and for ALGS (except for INR, GGT, GPR, and ALT).

Smyk, W. Genetic variant c.711A>T in the hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4 is associated with significant liver fibrosis. Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society. 71. . 2020

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions

Evidence level: n/a Study type:	Funding sources: Conflict of Interests: Randomization: Blinding: Dropout rates:	Total no. patients: 712 patients with consequence of chronic liver diseases (CLD) Recruiting Phase: Inclusion criteria: Exclusion criteria:	Interventions: Fibroscan Transient elastography Comparison: ABCB4 genotyping and genetic association

Article nominated bei guideline expert working members

Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Cohort studies: 7 /9 stars.

Notes:

Author's conclusion: To conclude, the procholestatic variant ABCB4 c.711A>T might represent a new genetic risk factor for clinically significant liver fibrosis. Lower expression of Pnpla3 in fibrotic Abcb4–/– livers points to the interaction between phospholipid metabolism and PNPLA3 in progressive liver injury.

Outcome Measures/results	Primary Liver fibrosis. Secondary	Results: Analysis of the TE results in our study cohort revealed a median LSM of 6.7 kPa (2.2 - 75.0 kPa). As shown in Fig. 1, LSM in the majority (N = 486) of examined patients was below 9.1 kPa. LSM ≥ 9.1 kPa, the proposed new cut-off value for clinically significant liver fibrosis (7), was detected in 226 (32%) individuals, of whom 156 (22%) presented with LSM ≥ 13 kPa, indicating cirrhosis (5)

PICO 17: AG 5

Schlüsselfrage:

GCS 17 AG 5
P: Patients with indication for surgical biliary diversion
I: Nasobiliary tube prior to surgery
C: No nasobiliary tube prior to surgery
O: Is the effect of a nasobiliary tube predictive for the effect of surgical biliary diversion?

Inhalt: *2 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Jannone, Giulia 2020	n/a	Case series
Liu, Teng 2020	n/a	Case control study

JBI Checklist for Case Series: *1 Bewertung(en)*

Jannone, Giulia. Nasobiliary drainage prior to surgical biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis type II. European journal of pediatrics. 179. . 2020

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Case series	Funding sources: Declared. Conflict of Interests: Declared. Randomization: - Blinding: - Dropout rates: -	Number of patients: 3 PFIC type 2 (PIFC 2) patients Recruitung Phase: Between 2011 and 2019. Inclusion criteria: Patients were retrospectively identified in the Pediatric Hepatology database of the Cliniques Universitaires Saint- Luc. The inclusion criteria were:(1) confirmed diagnosis of cholestatic liver disease and (2) NBD followed by surgical biliary diversion. Exclusion criteria: -	Interventions: transient endoscopic nasobiliary drainage (NBD) prior to PIBD surgery Comparison: -

Notes:
Joana-Briggs Institute (JBI) checklist for case series:
2 questions(s) were answered with 'no' and considered to be of high risk of bias (points 4,5)

Author's conclusion: Our limited data suggest that NBD is a safe and effective way to predict pruritus response before performing permanent biliary diversion surgery in PFIC patients

Outcome measures/results	Primary Pruritus, Adverse events. Secondary -	Results: Two patients repeatedly responded to NBD and presented with complete pruritus resolution after subsequent PIBD. NBD failed technically in the third patient, and PIBD was partially successful. Mild post-endoscopic biological pancre- atitis occurred in 2/6 NBD procedures and resolved spontaneously. The only adverse effect observed within 7 years post-PIBD was very mild transient osmotic diarrhea.

NEWCASTLE - OTTAWA Checklist: Case Control: *1 Bewertung(en)*

Liu, Teng. Changes in plasma bile acid profiles after partial internal biliary diversion in PFIC2 patients. Annals of translational medicine. 8. . 2020

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Case control study	Funding sources: Declared. Conflict of Interests: Declared. Randomization: - Blinding: - Dropout rates: -	Total no. patients: 3 PFIC type 2 (PIFC 2) patients, 40 healthy controls 8 PFIC 2 controls Patient characteristics: - Inclusion criteria: (I) carrying confirmed ABCB11 mutations based on the screening of a panel of 61 cholestasis-related genes; (II) undergone biliary diversion because of sub-optimal response to ursodeoxycholic acid (UDCA) treatment; and (III) with fasting serum samples pre- and post-operation. Exclusion criteria: -	Interventions: PIBD Comparison:

Notes:

Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Case control studies: 4 /9 stars.
Downgrade due to 0 stars in comparability domain.

Author's conclusion: Plasma bile acid profiles may potentially be useful as sensitive biomarkers for monitoring the clinical course of PIBD patients. Relief of cholestasis after PIBD appears to be associated with significantly increased circulating toxic secondary bile acids and this may limit the utility of PIBD in PFIC2 patients in the long run.

Outcome Measures/results	Primary Analyses of plasma bile acids before and after PIBD in cases vs healhty and PFIC controls Secondary	Results: **Before PIBD** all three patients exhibited bile acid profiles similar to PFIC2 controls, with much lower concentrations of unconjugated CA and CDCA and dramatically increased tauro-CA, glyco-CA, tauro-CDCA, and glyco-CDCA levels compared to healthy controls. The concentrations of DCA, LCA, and their conjugates in patients before PIBD were relatively lower than the controls. **After PIBD,** no significant changes in total plasma bile acid concentrations were observed in P1 and P2; however, in P3, with relief of cholestasis, as expected, the total plasma bile acid concentrations were reduced by 5.5 fold and the bile acid profile shifted toward that of the healthy controls, with increased levels of unconjugated CA, CDCA, DCA, and LCA and decreased levels of conjugated primary bile acids (tauro-CA, tauro-CDCA, and glycol-CDCA). What was not anticipated is that the level of secondary bile acids increased dramatically (25-fold)

after PIBD in P3 . Total plasma DCA and LCA increased 26-fold and 12-fold respectively. When cholestasis recurred in P3, the bile acid profile reverted toward that seen before PIBD and the total bile acids in the plasma increased by 3.5-fold compared to the level after PIBD, when cholestasis had been relieved. Notably, unconjugated CDCA was also increased after BD in P2. In addition, taurine conjugation was the predominant conjugated form of the primary bile acids in the plasma of these patients prior to PIBD consistent with what is observed in other cholestatic PFIC2 patients. The molar ratios of taurine to glycine conjugates were 1.42/0.56/14.81/0.2 for tauro-CA:glyco-CA, and 1.20/0.33/0.44/0.14 for tauro-CDCA:glyco-CDCA in P1/ P2/P3/healthy controls (Table 2). In patient P3, the ratios changed towards that of healthy controls with the relief of cholestasis, with glycine conjugation predominating and molar ratios of tauro-CA:glyco-CA equal to 0.13 and tauro- CDCA:glyco-CDCA equal to 0.11.

PICO 18: AG 5

Schlüsselfrage:

GCS 18 AG 5
P: Patients with PFIC / AGS
I: External biliary diversion
C: Internal biliary diversion
O: itch, Serum bile acids, survival with native liver

Inhalt: *1 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Bolia, Rishi 2022	AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: 1 critical flaws (item 7), 2 non-critical flaws (items 10, 12) Overall quality of evidence: MODERATE	Systematic review and meta-analysis

AMSTAR 2: Systematic Reviews: *1 Bewertung(en)*

Bolia, Rishi. Biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review and meta-analysis. Expert review of gastroenterology & hepatology. 16. . 2022

Overall confidence/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Overall confidence in the results of the review: AMSTAR II critical appraisal tool for systematic reviews: 1 critical flaws (item 7), 2 non-critical flaws (items 10, 12) Overall quality of evidence: MODERATE Study type: Systematic review and meta-analysis Databases: Pubmed, Scopus, Google Scholar Search period: Inception until 31	Population: All patients with PFIC. The diagnosis of PFIC was based on the presence of compatible history (jaundice, pruritus) clinical [hepatomegaly], biochemical [elevated serum BA levels, normal/low (high if type III PFIC) level of gamma glutamyl transpeptidase], and histopathological features and/or molecular analysis [if available]. Intervention: Biliary diversion procedure (PEBD, IE or PIBD). Comparison: Pre-Post comparison	Primary: Relief in pruritus, improvement in serum BA and bilirubin levels, improvement in histopathology, and the need for LT. Secondary: / Results: Pruritus Data regarding response to pruritus after BD was available in 22 studies, which included 339 children. In 202 (59.5%) children, the pruritus resolved completely after BD. Response according to the type of PFIC was available in only three studies. Among children with type 1 PFIC	25 studies included: Whitington 1994, Emond 1995, Holland 1998, Melter 2000, Ng 2000, Englert 2007, Arnell 2008, Emerick 2008, Yang 2009, Davit-Spraul 2010, Halaweish 2010, Schukfeh 2012, Diao 2013, Ramachandran 2014, Jankowska 2014, Jankowska 2016, Gunaydin 2016, Lemoine 2017, Wang 2017, Bull 2018, Erginel 2018, Wassman 2018, Bjornland 2020, Foroutan 2020, Van Vaisberg 2020

December 2020

Inclusion Criteria: All, case series and observational studies on PFIC and BD which included >3 patients were included. Only studies in which the mean duration of follow-up after BD was at least 12 months were included in the final analysis

Exclusion Criteria: Children who underwent BD after LT were not included

(n = 35), 21 (60%) showed a response. In type II PFIC, the response rate was 24/ 42 (57.1%).

Looking at the response in pruritus according to the type of diversion, a PEBD was done in 234 children and a response was seen in 57% (95% CI 43%–71%, I 2 -71%). Among children who had undergone a PIBD (n = 75), the response rate was 72% (95% CI 43%–96%, I 2 - 80%). The response rate among children who had undergone IE (n = 30) was 48% (95% CI 14%–82%, I 2 - 70%). Significant overlap in confidence intervals indicated no significant differences.

Improvement in serum bile acid levels
The pre- and post-operative serum BA were recorded in 11 studies (n-144) in which a PEBD was performed. It was found that the overall reduction in serum BA was 169.19 (95% CI 98.78–239.61) μmol/L, I 2 – 81%.
PIBD led to a reduction in BA levels by 205.1 (95%CI 1.25– 409.1) μmol/L, I 2 – 96%. Data regarding pre- and post-operative BA levels was available in only one study with IE in which the BA levels decreased from 106 ± 110 to 75.5 ± 92.7 μmol/L after the procedure.

Need for liver transplantation
Data regarding the need for LT was available in 24 studies (411 patients). Overall, 27% (n = 111) children had undergone LT till the last follow-up; 32.2% (93/288) after PEBD, 10.7% (10/93) after PIBD, and 26.6% (8/30) post IE surgery.

The need for LT according to the type of PFIC was given in four studies. Children with Type II PFIC most commonly underwent a transplant (30/79 [38%]). Among children who had undergone a PEBD (n = 288), 32% (95% CI 23–41%, I 2 -55%) ended up requiring a LT. It was 10% (95% CI 1–23%, I 2 -50%) among children who had undergone a PIBD and 27% (95% CI 10%–47%, I 2 -25%) among those who had an IE. There was minimal overlap in confidence intervals suggesting that children undergoing PIBD had a seemingly lower need for LT.

Complications
In 15 studies (250 patients), the details of procedural complications were available. A total of 79 (31.6%) children had at least one complication. Among children who underwent a PEBD, it was seen in 38% (57/150) cases. Complications were observed in 21.8% (19/87) cases with PIBD and 23% (3/13) of those with an IE. Complications were significantly more frequent with PEBD than PIBD (38% vs 21.8%, p = 0.02).

Author's Conclusion: 59.5% children have pruritus relief after BD and 27% need LT. PIBD has lower complications and LT requirement than PEBD. However, this requires cautious interpretation as the 2 groups differed in PFIC type and follow-up duration.

Methodical Notes

Summary of Findings Result:

PICO 19: AG 5

Schlüsselfrage:

GCS 19 AG 5
P: Patient with GCS and biliary diversion or biliary drainage (stoma) surgery
I: Stoma removal & IBAT Therapy
C: No stoma removal
O: itch, Serum bile acids, survival with native liver

Inhalt: *1 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Slavetinsky, Christoph 2020	n/a	Case report

JBI Checklist for Case Series: *1 Bewertung(en)*

Slavetinsky, Christoph. Odevixibat and partial external biliary diversion showed equal improvement of cholestasis in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis. BMJ case reports. 13. . 2020

Evidence level	Methodical Notes	Patient characteristics	Interventions
Evidence level: n/a Study type: Case report	Funding sources: Albireo AB. Conflict of Interests: declared. Randomization: - Blinding: - Dropout rates: - Joana-Briggs Institute (JBI) checklist for case reports: 0 questions(s) were answered with 'no' and considered to be of high risk of bias.	Number of patients: one case of PFIC, 7 months old. Recruitung Phase: - Inclusion criteria: - Exclusion criteria: -	Interventions: Odevixibat Comparison: PEBD

Notes: Author's conclusion: For the patient described here, IBAT inhibition using odevix- ibat led to reductions in serum bile acids. Moreover, the severity of cholestatic pruritus also improved with odevixibat, in parallel with the observed improvements following the subsequent PEBD. The efficacy of odevixibat, with respect to sustained reductions in serum bile acids and amelioration of cholestatic pruritus, remains to be determined. Furthermore, PFIC type 2 patients may require continued monitoring for hepatocellular carcinoma in spite of symptom

	control.28 However, the ability to effectively manage bile acid levels and reduce pruritus using IBAT inhibition to an extent comparable to that observed with PEBD may provide a novel approach in the treatment of PFIC.	
Outcome measures/results	Primary Pruritus, serum bile acids, safety. Secondary Sleep quality	Results: **Pruritus:** Pruritus and sleep disruptions demonstrated similar patterns. During the odevixibat study, patient diary data showed reduc- tions in visual analogue scale itch severity (VAS-Itch; 0–10 scale) scores of 5 points with odevixibat treatment (from 8 to 3 points). Pruritus improvements were also documented during the clinical study on the 4-point Whitington-itch scale5 (reduc- tion from 2 to 1) and in Partial Patient-Oriented Scoring Atopic Dermatitis (PO-SCORAD 19 ; 0–10 scale) itch score (reduction from 8 to 3). Following PEBD, VAS-Itch scores were reduced by six points (from eight points before PEBD to two points after surgery). In addition, sleep improvements were observed after PEBD that were qualitatively similar to those observed with odevixibat treatment. **Serum bile acids:** At baseline of the phase 2 study, the patient's total serum bile acid level was 124.3 µmol/mL which fell by 95% to 6.5 µmol/mL after 4 weeks of odevixibat treatment. Immediately preceding PEBD, the total serum bile acid level was 276 µmol/mL which fell to <1 µmol/ mL following PEBD. **Safety:** Odevixibat safety Throughout the odevixibat clinical study, the patient demon- strated elevations in eosinophils and neutrophils; however, only the values at screening (8.9% and 12.1%, respectively) were considered clinically significant by study investigators. The patient experienced two adverse events of mild intensity (naso- pharyngitis and vomiting); neither was considered related to odevixibat or to laboratory abnormalities. Stool consistency and frequency did not change from baseline during treatment with odevixibat or following PEBD. Liver function tests other than serum bile acids were normal before and after both odevixibat treatment and PEBD except for mild and transient elevations during the post-operative phase and during viral upper airway infections.

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

Juli 2026 – Version 4.0 – AWMF-Registernummer: 021 - 027

Autorinnen und Autoren

Nadine Fischer[1], Philip Bufler[2,3], Christian Hudert[2], Celia Inselmann[4], Ansgar W. Lohse[5,3], Pia Lorenz[1], Petra Lynen Jansen[1], Nadine Steubesand[4]

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

Korrespondenzanschrift

Nadine Fischer M.Sc.

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie,

Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Gastro Haus

Olivaer Platz 7

10707 Berlin

Tel: 030-31 98 31 50 14

E-Mail: fischer@dgvs.de

Institute

1. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Berlin, Deutschland
2. Klinik für Pädiatrie m. S. Gastroenterologie, Nephrologie und Stoffwechselmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Deutschland
3. Europäisches Referenznetzwerk für seltene Lebererkrankungen (ERN RARE-LIVER)
4. Clinical Guideline Services GmbH (CGS), Kiel/Berlin, Deutschland
5. I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis 4
Abbildungsverzeichnis 4
1 Informationen zum Leitlinienreport 5
1.1 Herausgeber 5
1.2 Geltungsbereich und Zweck 6
1.3 Zielorientierung der Leitlinie 6
1.4 Versorgungsbereich 7
1.5 Anwenderzielgruppe/Adressaten 7
1.6 Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen 7
1.7 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften 7
1.8 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung Patientenvertretung 9
2 Methodologisches Vorgehen 12
2.1 Grundlagen der Methodik 12
2.2 Systematische Literaturrecherche 14
2.2.1 Formulierung von Schlüsselfragen 14
2.2.2 Durchführung der Aktualisierungsrecherche 14
2.3 Auswahl der Evidenz 15
2.3.1 Ein- und Ausschlussgründe 15
2.3.2 Screening 15
2.4 Expertenbeigesteuerte Literatur 16
2.5 Bewertung der Evidenz 16
2.5.1 Methodische Bewertung der Übersichtsarbeiten mit AMSTAR II 16
2.5.2 Risk-of-Bias Bewertung der Einzelstudien 17
2.5.3 GRADE-Bewertung und Erstellung der SOF-Tabellen 19
2.5.4 Erstellung von Evidenztabellen 22
2.6 Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung 22
2.7 Zeitplan 24
3 Externe Begutachtung und Verabschiedung 25
3.1 Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen 25
3.2 Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie 25
3.3 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten 25
4 Verbreitung und Implementierung 31
4.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung 31
4.2 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren 31
Literaturverzeichnis 32
Anhang: Interessenerklärungen – Tabellarische Zusammenfassung 33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Steuergruppe 9

Tabelle 2: Mitglieder der Leitliniengruppe 10

Tabelle 3: Schema zur Graduierung von Empfehlungen 12

Tabelle 4: Einteilung der Konsensstärke 14

Tabelle 5: Herabstufung der Evidenz 19

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Methodik der internationalen GRADE Working Group (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [modifiziert Schünemann 2013][1] 13

Abbildung 2: GRADE – Qualität der Evidenz[1] 21

1 Informationen zum Leitlinienreport

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

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

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

Die bereits upgegradete und einmal aktualisierte S3-Leitlinie „Autoimmune Lebererkrankungen“ (AILE) konnte im Februar 2025 sowie im Oktober 2025 publiziert werden; die neuerstellte S3-Leitlinie „Genetische Cholestasesyndrome“ (GCS) wurde ebenfalls im Oktober 2025 veröffentlicht.

In diesem Schritt erfolgt nun das 1. Update der S3-Leitlinie „Genetische Cholestasesyndrome“ (GCS).

Dieser Leitlinienreport dokumentiert somit das Aktualisierungsverfahren des zweiten Leitlinienmoduls *„Genetisch-cholestatische Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“* von Januar 2025 bis Juli 2026.

Im abschließenden Schritt folgt dann noch das 2. Update der S3-Leitlinie „Autoimmune Lebererkrankungen“ (AILE).

1.1 Herausgeber

Federführende Fachgesellschaft

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

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

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

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

- die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch PD Dr. med. Petra Lynen Jansen

1.2 Geltungsbereich und Zweck

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

Daher wurde seit 2022 im Rahmen des geförderten Innovationsfondprojektes “Entwicklung oder Weiterentwicklung ausgewählter medizinischer Leitlinien, für die in der Versorgung besonderer Bedarf besteht“ die Leitlinie AILE um das Modul „Genetisch-cholestatische Lebererkrankungen“ erweitert werden. Im Oktober 2025 konnte schließlich erstmals die S3-Leitlinie Seltene Lebererkrankungen – Genetisch-cholestatische Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter (LeiSe LebEr) publiziert werden.

Die Leitlinie umfasst die Diagnostik und die Therapie von genetisch-cholestatische Lebererkrankungen wie Gallensäuresynthesestörungen (BASD), Bilirubinstoffwechselstörungen (BSS), syndromale Erkankungen mit Cholestase, die progressive intrahepatische familiäre Cholestase (PFIC) einschließlich der benignen rekurrierenden intrahepatischen Cholestase (BRIC) sowie die intrahepatische Schwangerschaftscholestase (ICP). Ein Schwerpunkt liegt dabei auf dem Thema Transition.

In diesem Update werden nun die in der ersten Version der Leitlinie adressierten Themen aktualisiert, um die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse und klinischen Erfahrungen abzubilden.

1.3 Zielorientierung der Leitlinie

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

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

Da viele der Erkrankungen sowohl im Kindesalter als auch im Erwachsenenalter auftreten, erfolgte in der Erstellung dieser Leitlinie eine enge Zusammenarbeit zwischen pädiatrischer und adulter Hepatologie, was sich u.a. in der überwiegend anteilsmäßig gleichen Besetzung von Arbeitsgruppenleitungen widerspiegelt.

Patientenzielgruppe sind Patienten mit genetisch-cholestatischen Lebererkrankungen jeden Alters.

1.4 Versorgungsbereich

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

1.5 Anwenderzielgruppe/Adressaten

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

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

1.6 Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

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

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

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

1.7 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften

- **Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimalinvasive Therapie e.V. (DeGIR)**
  A. H. Mahnken (Marburg)
- **Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM)**

M. Friedrich-Rust (Frankfurt am Main)

- **Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV)**
  A. Schnitzbauer (Frankfurt am Main)
- **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)**
  C. Hagenbeck (Düsseldorf), U. Pecks (Würzburg)
- **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)**
  M. Sebode (Hamburg), C. Sarrazin (Wiesbaden)
- **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)**
  P. Bufler (Berlin), D. Grothues (Regensburg), C. Hudert (Berlin), S. Hartleif (Tübingen), B. Hegen (Hamburg), E. Lurz (München), M. Melter (Regensburg), E.-D. Pfister (Hannover), B. Rodeck (Osnabrück), S. Schulz-Jürgensen (Hamburg), E. Sturm (Tübingen)
- **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendchirurgie e.V. (DGKJCH)**
  C. Slavetinsky (Tübingen), B. Wildhaber (Genf)
- **Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)/Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen e.V. (BDP)**
  P. Schirmacher (Heidelberg)
- **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS)**
  S. Blümel (Zürich), K. Deterding (Hannover), L. Dold (Bonn), M. Dollinger (Landshut), M. Friedrich-Rust (Frankfurt am Main), A. Hörning (Erlangen), V. Keitel-Anselmino (Magdeburg), M. Krawczyk (Essen), A. Kremer (Zürich), F. Lammert (Hannover), U. Merle (Heidelberg), M. Muche (Berlin), M. Peiseler (Berlin), M. Sebode (Hamburg), C. Strassburg (Bonn)
- **Deutsche Transplantationsgesellschaft e.V. (DTG)**
  C. P. Strassburg (Bonn), M. Melter (Regensburg)
- **Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)**
  A. Stalke (Hannover)
- **Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V. (GPGE)**
  J. Beime (Hamburg), P. Bufler (Berlin), D. Grothues (Regensburg), S. Hartleif (Tübingen), B. Hegen (Hamburg), C. Hudert (Berlin), M. Jankofsky (Hamburg), N. Junge (Hannover), E. Lurz (München), M. Melter (Regensburg), E.-D. Pfister (Hannover), M. Rezvani (Berlin), S. Schulz-Jürgensen (Hamburg), E. Sturm (Tübingen)
- **Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie e.V. (GPR)**
  J. Herrmann (Hamburg)

Im Rahmen des Einladungsverfahrens wurde mit dem Einverständnis zur Mitarbeit die Zustimmung zur Regelung zur Sekundärverwertung der DGVS eingeholt.

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

1.8 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung Patientenvertretung

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

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

Tabelle 1: Steuergruppe

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

Tabelle 2: Mitglieder der Leitliniengruppe

AG 1: Gallensäuresynthese- und Bilirubin-Stoffwechselstörungen	AG-Leitung	C. Strassburg, Bonn (DGVS, DTG) P. Bufler, Berlin (GPGE, DGKJ)
	AG-Mitglieder	J. Beime, Hamburg (GPGE) N. Junge, Hannover (GPGE) M. Melter, Regensburg (GPGE, DGKJ, DTG) M. Muche, Berlin (DGVS) M. Peiseler, Berlin (DGVS)
AG 2: Syndromale Erkrankungen mit Cholestase	AG-Leitung	M. Krawczyk, Essen (DGVS) M. Jankofsky, Hamburg (GPGE)
	AG-Mitglieder	K. Deterding, Hannover (DGVS) M. Dollinger, Landshut (DGVS) D. Grothues, Regensburg (GPGE, DGKJ) M. Rezvani, Berlin (GPGE)
AG 3: PFIC, BRIC, LPAC, und ICP	AG-Leitung	F. Lammert, Hannover (DGVS) E.-D. Pfister, Hannover (GPGE, DGKJ)
	AG-Mitglieder	M. Dollinger, Landshut (DGVS) C. Hagenbeck, Düsseldorf (DGGG) B. Hegen, Hamburg (GPGE, DGKJ) C. Hudert, Berlin (GPGE, DGKJ) U. Pecks, Würzburg (DGGG) S. Schulz-Jürgensen, Hamburg (GPGE, DGKJ) I. van Thiel, Köln (Deutsche Leberhilfe)
AG 4: Diagnostisches Vorgehen bei Kindern und Erwachsenen mit Verdacht auf eine cholestatische Erkrankung	AG-Leitung	V. Keitel-Anselmino, Magdeburg (DGVS) E. Lurz, München (GPGE, DGKJ)
	AG-Mitglieder	M. Friedrich-Rust, Frankfurt am Main (DEGUM, DGVS) J. Herrmann, Hamburg (GPR) A. Hörning, Erlangen (DGVS) U. Merle, Heidelberg (DGVS) C. Sarrazin, Wiesbaden (DGIM) P. Schirmacher, Heidelberg (DGP, BDP) A. Stalke, Hannover (GfH)
AG 5: Übergeordnete Therapiekonzepte der genetischen Cholestasesyndrome	AG-Leitung	A. Kremer, Zürich (DGVS) E. Sturm, Tübingen (GPGE, DGKJ)
	AG-Mitglieder	S. Blümel, Zürich (DGVS) L. Dold, Bonn (DGVS) S. Hartleif, Tübingen (GPGE, DGKJ) A. Mahnken, Marburg (DeGIR)

		A. Schnitzbauer, Frankfurt am Main (DGAV) M. Sebode, Hamburg (DGIM, DGVS) C. Slavetinsky, Tübingen (DGKJCH) B. Wildhaber, Genf (DGKJCH)
AG übergreifend		U. Baumann, Hannover (GPGE, DGKJ, DGVS) B. Kunze-Hullmann, Griesheim (Verein Leberkrankes Kind) P. Lynen, Berlin (DGVS) C. Mundlos, Berlin (ACHSE e.V.) B. Rodeck, Berlin (DGKJ) C. Schramm, Hamburg (DGVS) F. Tacke, Berlin (DGVS)
Koordination		A. W. Lohse, Hamburg (DGVS)

2 Methodologisches Vorgehen

2.1 Grundlagen der Methodik

Schema der Evidenzbewertung

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

In der aktuellen Leitlinie überwiegt der Anteil konsensbasierter gegenüber dem Anteil evidenzbasierter Empfehlungen. Ein Teil der für seltene Erkrankungen relevanten Fragestellungen, insbesondere zu Definitionen und Therapiezielen, ist einer PICO-basierten Evidenzbewertung nur eingeschränkt zugänglich. Darüber hinaus ist die Evidenzlage zu diagnostischen und therapeutischen Fragestellungen häufig durch geringe Fallzahlen, fehlende Vergleichsstudien und methodische Limitationen gekennzeichnet. Somit konnte der standardmäßige Anspruch auf 50% evidenzbasierter Empfehlungen nicht erreicht werden.

Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Tabelle 3: Schema zur Graduierung von Empfehlungen

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

** Der Empfehlungsgrad sowie der Evidenzgrad werden nur bei evidenzbasierten Empfehlungen angegeben. Bei Expertenkonsensbasierten Empfehlungen erfolgt die Graduierung über soll/sollte/kann und über die in der Tabelle angegebene Beschreibung.*
***Negativ-Empfehlungen werden entsprechend sprachlich mit „nicht“ ausgedrückt*

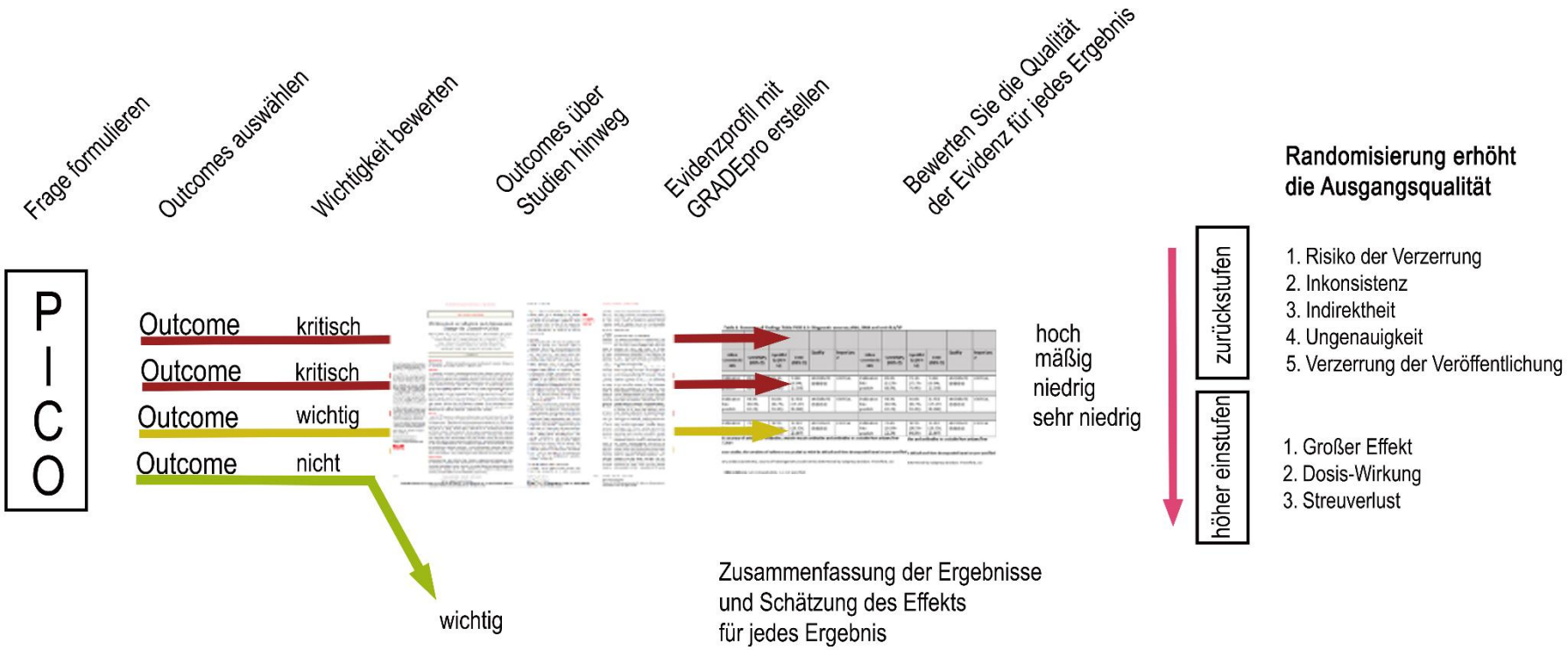


Abbildung 1: Methodik der internationalen GRADE Working Group (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [modifiziert Schünemann 2013][1]

Tabelle 4: Einteilung der Konsensstärke

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

Statements

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

Expertenkonsens

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

2.2 Systematische Literaturrecherche

2.2.1 Formulierung von Schlüsselfragen

Es erfolgte eine Aktualisierung für alle **19 PICO-Fragen** der initialen Version der Leitlinie.
Es wurden im Rahmen der 1. Aktualisierung keine neuen PICO-Fragen generiert.
Alle PICO-Fragen sind dem *Supplement (Kapitel 1)* zu entnehmen.

2.2.2 Durchführung der Aktualisierungsrecherche

Im ersten Schritt erfolgte die Aktualisierungsrecherche ohne Einschränkung nach Studientypen in der *Medline* Datenbank über die *PubMed* Suchoberfläche (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) für jede der PICO-Fragestellungen.

Zusätzlich wurde eine Recherche in *Cochrane CENTRAL trials database* (https://www.cochranelibrary.com/) durchgeführt, welche, aufgrund der überschaubaren Trefferzahlen allgemein und nicht PICO-spezifisch durchgeführt wurde. Die Ergebnisse dieser Recherche wurden aufgrund von Überschneidungen nicht direkt den Resultaten der *PubMed* Suchen hinzugefügt, sondern getrennt betrachtet und nach Durchsicht den einzelnen PICO-Fragen zugeordnet.

Als Publikationszeitraum wurde für die Aktualisierungsrecherchen der Zeitpunkt der vorherigen Suche (22. März 2023) bis zum Zeitraum der Literaturrecherche angesetzt.

Die Literaturrecherchen erfolgten im Zeitraum zwischen dem 16. Januar 2025 bis 20. Januar 2025.

Die Suchbegriffe und Trefferzahlen sind dem *Supplement (Kapitel 2 + 3)* zu entnehmen.

Zudem hatten alle Arbeitsgruppen die Möglichkeit jederzeit zusätzlich Studien als „Expertenbeigesteuerten Literatur“ einzureichen und bewerten zu lassen (siehe auch *Kapitel 2.4 Expertenbeigesteuerte Literatur*).

2.3 Auswahl der Evidenz

Die Literaturarbeit wurde über das Leitlinienportal der Clinical Guideline Services GmbH durchgeführt. Die in den Suchen identifizierten Literaturstellen wurden nach dem Deduplizieren als Literatursammlungen für jede PICO-Frage im Leitlinienportal (https://www.guideline-service.de) hinterlegt.

2.3.1 Ein- und Ausschlussgründe

Folgende generelle Ausschlussgründe wurden zur Auswahl herangezogen:

- Population entspricht nicht der PICO
- Intervention entspricht nicht der PICO
- Vergleichsgruppe entspricht nicht der PICO
- Outcomes nicht relevant
- Nicht die gesuchte Fragestellung
- Doppelpublikation oder aktuellere Publikation verfügbar
- Falsche Publikationssprache
- Falscher Publikationszeitraum
- Volltext nicht digital verfügbar
- Falscher Publikationstyp (Case Reports, narrative Reviews, Konferenzabstracts, Leitlinien)

2.3.2 Screening

Die Auswahl der Evidenz erfolgte durch ein mehrstufiges Screening im Leitlinienportal (https://www.guideline-service.de). Im ersten Schritt, dem Titel-Abstract Screening, wurden die Suchtreffer anhand der PICO-Vorgaben und der Ein- und Ausschlussgründe auf potentielle Relevanz gesichtet. Die Auswahl wurde von geschulten Mitarbeiterinnen des Clinical Guideline Service im Leitlinienportal durchgeführt.

Alle im Titel-Abstract als relevant für die jeweilige Fragestellung identifizierten Artikel wurden daraufhin als Volltext akquiriert.

Im zweiten Schritt des Screenings, dem sogenannten Volltext-Screening, wurden die Volltexte der ausgewählten Publikationen auf die Erfüllung der o.g. Ausschlussgründe überprüft. Die Auswahl wurde von geschulten Mitarbeiterinnen des Clinical Guideline Service in Zusammenarbeit mit dem Koordinator der Leitlinie im Leitlinienportal durchgeführt. Die Ergebnisse der Recherche und Auswahl wurde der Leitliniengruppe vorgelegt.

Die Teilschritte des Screenings sind im *Supplement (Kapitel 2 + 3)* zur jeweiligen Recherche grafisch als PRISMA Flussdiagramm dargestellt.

Die Literatursammlungen waren der Leitliniengruppe zu jedem Zeitpunkt zur Einsicht verfügbar.

2.4 Expertenbeigesteuerte Literatur

Zusätzlich und unabhängig von den Ergebnissen der systematischen Recherche konnten Literaturstellen von der Leitliniengruppe nominiert werden. Voraussetzung für die Berücksichtigung dieser Studien war die Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien der systematischen Literaturrecherche.

Diese Literaturstellen werden in eine eigene Literatursammlung „Expertenbeigesteuerte Literatur“ aufgenommen und dann, zusätzlich der finalen Literaturauswahl aus der systematischen Recherche zu den jeweiligen Fragestellungen zugeordnet. Im Rahmen des Updates wurden keine Literaturstellen von der Leitliniengruppe benannt.

2.5 Bewertung der Evidenz

Nach Abschluss des Screeningprozesses wurden die eingeschlossenen Studien den jeweiligen Schlüsselfragen im Leitlinienportal zugeordnet.

2.5.1 Methodische Bewertung der Übersichtsarbeiten mit AMSTAR II

Vor der GRADE-Bewertung erfolgte eine Beurteilung der Qualität der ausgewählten Übersichtsarbeiten mittels **AMSTAR II**[2].

Bei AMSTAR II handelt es sich um eine Checkliste zur Erfassung der Qualität von systematischen Reviews. Die Checkliste beinhaltet 16 Items, von welchen sieben als kritisch angesehen werden[2]:

- Protocol registered before commencement of the review (item 2)
- Adequacy of the literature search (item 4)
- Justification for excluding individual studies (item 7)
- Risk of bias from individual studies being included in the review (item 9)
- Appropriateness of meta-analytical methods (item 11)
- Consideration of risk of bias when interpreting the results of the review (item 13)
- Assessment of presence and likely impact of publication bias (item 15)

Aus der Bewertung der Items ergibt sich ein „Overall confidence in the results of the review“ anhand der folgenden Kriterien[2]:

- **High**
  No or one non-critical weakness: the systematic review provides an accurate and comprehensive summary of the results of the available studies that address the question of interest
- **Moderate**
  *More than one non-critical weakness**: the systematic review has more than one weakness but no critical flaws. It may provide an accurate summary of the results of the available studies that were included in the review
- **Low**
  One critical flaw with or without non-critical weaknesses: the review has a critical flaw and may not provide an accurate and comprehensive summary of the available studies that address the question of interest
- **Critically low**
  More than one critical flaw with or without non-critical weaknesses: the review has more than one critical flaw and should not be relied on to provide an accurate and comprehensive summary of the available studies

*Multiple non-critical weaknesses may diminish confidence in the review and it may be appropriate to move the overall appraisal down from moderate to low confidence

Bei der Bewertung mit AMSTAR II ergab sich die Problematik, dass die Mehrheit der Studien als geringe oder sehr geringe Qualität eingestuft wurde. Dies ließ sich mehrheitlich auf die Items 2 und 7 der Checkliste zurückführen, welche in den zu bewertenden Übersichtsarbeiten oftmals nicht erfüllt waren. In Absprache mit der Koordination wurde sich für dieses Leitlinienprojekt darauf geeinigt, diese Items bei der Bewertung außeracht zu lassen, da diese in erster Linie formelle Aspekte darstellen und aus klinischer Perspektive die Qualität der Ergebnisse nicht beeinträchtigen.

Die Ergebnisse der AMSTAR II Bewertungen sind in den *Evidenztabellen (Supplement)* zusammengefasst.

2.5.2 Risk-of-Bias Bewertung der Einzelstudien

Vor der GRADE Bewertung der Einzelstudien fand eine Risk-of-Bias Bewertung statt. Hierfür fand für randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) das **Risk-of-Bias (RoB) Tool** der Cochrane Collaboration[3] Anwendung. Das RoB-Tool stellt ein Instrument zur Bewertung des Verzerrungspotentials in RCTs dar und setzt sich aus sieben Domänen zusammen:

- Generierung der Randomisierungssequenz
- Verdeckte Gruppenzuteilung
- Verblindung von Teilnehmer*innen und Studienpersonal
- Verblindung der Endpunkterhebung
- Unvollständige Daten zu Endpunkten

- Selektives Berichten
- Andere Ursachen für Bias

Für jede der Domänen erfolgt eine Beurteilung mit „Geringes Risiko für Bias“, „Hohes Risiko für Bias“ oder „Unklares Risiko für Bias“.

Abschließend erfolgte eine Gesamtbewertung. Hierbei wurde eine Studie mit einem unklaren Bias Risiko bewertet, wenn mindestens drei der sieben Domänen ein unklares Bias-Risiko aufwiesen. Eine Studie wurde mit einem hohen Bias-Risiko bewertet, wenn eine Domäne ein hohes Bias-Rias Risiko aufwies.

Die Ergebnisse der RoB-Bewertungen sind in den *Evidenztabellen (Supplement)* zusammengefasst.

Zur Erfassung des Bias-Risikos fand in Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien die **New-Castle Ottawa Scale (NOS)**[4] Anwendung.

NOS ist ein Instrument zur Erfassung der Qualität von nicht-randomisierten Studien. Es umfasst ein „Sternesystem“, bei dem die vorliegende Studie anhand von drei Domänen beurteilt wird: Auswahl der Studiengruppen (Selection Domain), Vergleichbarkeit der Gruppen (Comparability Domain) sowie Erfassung der Exposition von Interesse (bei Kohortenstudien) oder bei Fall Kontroll-Studien Erfassung des Outcomes von Interesse (Outcome/Exposure Domain). Für die Outcome Domain Punkt 3 “Adequacy of follow up of cohorts” wurde festgelegt, dass ≥ 10 % Loss to follow up kritisch sind.

Sowohl für Kohortenstudien als auch für Fall-Kontroll-Studien ist eine maximale Anzahl von neun Sternen möglich. Für diese Leitlinie wurde ein hohes Bias-Risiko festgestellt, wenn eines der nachfolgenden Szenarien festgestellt wurde:

- 0 oder 1 Stern in der Selection Domain
- 0 Sterne in der Comparability Domain
- 0 oder 1 Stern in der Outcome/Exposure Domain

Dieses Vorgehen orientiert sich an dem Vorschlag der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)[5] zur Konvertierung der NOS in die AHRQ-Standards (good, fair and poor).

Zur Einschätzung der Qualität von Diagnostic Accuracy Studien fand das **QUADAS-2 Tool**[6] Anwendung. Das QUADAS-2 Tool umfasst sieben Fragestellungen in den vier Domänen Patient selection, index text, reference standard sowie flow and timing.

Es erfolgte keine abschließende Bewertung bzw. Abwertung. Sofern ein Bias-Risiko für eine der sieben Fragen festgestellt wurde, so wurde dies im Notes Bereich der Evidenztabellen entsprechend dokumentiert.

Zur Einschätzung der Qualität von Case Series wurde die **Checkliste des Joanna Briggs Instituts (JBI)** für Case Series[7] angewendet. Die Checkliste umfasst zehn Fragestellungen mit den Optionen ja, nein, unklar/trifft nicht zu. Es erfolgte keine abschließende Bewertung bzw. Abwertung. Sofern ein Bias-Risiko für eine der zehn Fragen vorlag, wurde dieses entsprechend im Notes Bereich der Evidenztabellen angemerkt.

2.5.3 GRADE-Bewertung und Erstellung der SOF-Tabellen

Im Anschluss an die AMSTAR II Bewertung der Übersichtsarbeiten bzw. die Risk-of-Bias Bewertung der Einzelstudien erfolgte die GRADE Bewertung.

Die in den systematischen Reviews inkludierte Evidenz wurde hierbei für jeden Ergebnisparameter über alle Einzelstudien hinweg beurteilt.

Die Evidenz der recherchierten Einzelstudien wurde ebenfalls für jeden Ergebnisparameter über alle Einzelstudien hinweg beurteilt.

Nach dem GRADE Ansatz beginnen RCTs zunächst mit einer hohen Qualität und Beobachtungsstudien werden zunächst als niedrige Qualität eingestuft. Zudem können fünf Faktoren dazu führen, dass die Qualitätsbewertung weiter herabgestuft wird:

- Risk of Bias der Einzelstudien
- Inkonsistenz der Ergebnisse
- Indirekte Evidenz
- Unpräzise Ergebnisse
- Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Publikationsbias

In der nachfolgenden Tabelle werden die Faktoren, die in dieser Leitlinie zu einem Herabstufen der Evidenz geführt haben, näher dargestellt.

Tabelle 5: Herabstufung der Evidenz

Kriterium	Herabstufung der Evidenz
Risk of Bias der Einzelstudien	Die endpunktbezogene studienübergreifende Bewertung der Studienlimitationen erfolgt unter Berücksichtigung des Einflusses der einzelnen Studien auf die Effektschätzung für jeden Endpunkt. Verwendung von Checklisten zur Erfassung der Studienlimitationen: Cochrane Risk-of-Bias (RoB) Tool für RCTs, New-Castle Ottawa Scale (NOS) für Kohorten- und Fall-Kontrollstudien, JBI Checklist für Case Series, QUADAS-2 Tool für Diagnostic Accuracy Studien Herabstufen um -1 schwerwiegendes Bias Risiko -2 sehr schwerwiegendes Bias Risiko

Inkonsistenz	Herabstufung erfolgte nur bei nicht-erklärbarer Heterogenität. Sofern für einen definierten Endpunkt Ergebnisse nur aus einer Studie vorliegen, kommt die Bewertung der Inkonsistenz für diesen Endpunkt nicht zur Anwendung. <u>Meta-Analysen:</u> Orientierung am Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0[8] • 0 % to 40 %: might not be important • 30 % to 60 %: may represent moderate heterogeneity • 50 % to 90 %: may represent substantial heterogeneity • 75 % to 100 %: considerable heterogeneity. -1 schwerwiegende Inkonsistenz -2 sehr schwerwiegende Inkonsistenz <u>Einzelstudien:</u> Es wurde geprüft, ob die beobachteten Effekte bzw. Ergebnisse der verschiedenen identifizierten Einzelstudien in ähnliche Richtungen zeigen, oder ob eine bedeutsame, nicht erklärbare Heterogenität zwischen den Studien sichtbar ist. War dies der Fall, wurde im Einzelfall entschieden, ob eine Abwertung aufgrund von Heterogenität erforderlich ist oder die Heterogenität durch Unterschiede in der Population, Intervention, Outcomes oder Studienqualität erklärbar ist.
Indirekte Evidenz	Orientierung an den PICO-Fragen -1 schwerwiegende Indirektheit -2 sehr schwerwiegende Indirektheit
Unpräzise Ergebnisse	Bei ausreichender Patienten- bzw. Teilnehmerzahl wird regelhaft nicht abgewertet, wenn das KI eines Effekts (relativ oder absolut im Fall binärer Daten bzw. MWD oder SMD im Fall stetiger Daten) einen signifikanten Unterschied anzeigt. Herabstufung bei • Konfidenzintervall, welches sowohl einen mittelgroßen Effekt als auch den Nulleffekt einschließt. Bei binären Daten wird unter einem mittelgroßen Effekt eine Halbierung oder eine Verdopplung (0,5 oder 2) des relativen Effekts verstanden. Bei stetigen Daten wird von einem mittelgroßen Effekt ausgegangen, wenn das KI für eine SMD die Grenze −0,5 oder 0,5 umfasst. • Sehr kleine Fallzahlen (klinische Einschätzung entscheidend)

	-1 schwerwiegende unpräzise Ergebnisse -2 sehr schwerwiegende unpräzise Ergebnisse
Publication Bias	Eine Bewertung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Publication Bias erfolgte bei Meta-Analysen erst ab mindestens zehn eingeschlossenen Studien.

Diese fünf Domänen sind in den Summary-of-Findings Tabellen mit den jeweiligen Begründungen zur Entscheidung für oder gegen ein Herabstufen dargestellt.

Zudem kann die Qualitätsbewertung aufgrund der nachfolgenden drei Faktoren heraufgestuft werden, insofern nicht im Vorfeld bereits eine Abstufung erfolgt ist:

- Große, konsistente Effekte
- Dosis-Wirkungs-Beziehung
- Confounder, die den Effekt wahrscheinlich reduziert haben

Am Ende der Bewertung wurde die Qualität der Evidenz für jedes Outcome als Hoch (High), Moderat (Moderate), Niedrig (Low) oder Sehr niedrig (Very low) beschrieben (siehe *Abbildung 2*). Die Beurteilung der Qualität wurde studienübergreifend für jeden kritischen Endpunkt vorgenommen und kann sich je nach Endpunkt unterscheiden.

Quality	Symbol	Interpretation
High	⊕⊕⊕⊕	We are **very** confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	⊕⊕⊕O	We are **moderately** confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	⊕⊕OO	Our confidence in the effect estimate is **limited**: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low	⊕OOO	We have **very little** confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Abbildung 2: GRADE – Qualität der Evidenz[1]

Bereits bestehende GRADE Bewertungen der Autor*innen von Übersichtsarbeiten wurden nach vorheriger Prüfung übernommen und für diese Leitlinie aufgearbeitet.

Zum Schluss wurden die GRADE Bewertungen der Übersichtsarbeiten und der recherchierten Einzelstudien für die einzelnen PICO-Fragen zu einer gemeinsamen, übergreifenden GRADE Bewertung narrativ in einem gemeinsamen Dokument zusammengefasst.

Die zusammengefassten narrativen GRADE Bewertungen inklusive der Summary-of-Findings Tabellen der Übersichtsarbeiten sowie Einzelstudien sind im *Supplement (Kapitel 4)* beigefügt.

In der aktuellen Leitlinie wurde für die GRADE Bewertung die jeweils qualitativ hochwertigste Literatur zur Erstellung der Summary-of-Findings Tabellen verwendet. Konkret wurden bei Vorliegen von randomisierten kontrollierten Studien zu der Fragestellung keine Fallberichte mehr berücksichtigt, da diese im Kontext keinen Mehrwert aufweisen und das Evidenzniveau zusätzlich absenken würden. Zusätzlich wurde Literatur, die direkte Vergleiche hinsichtlich der PICO-Fragestellung darstellt solcher, die nur indirekt Schlüsse ziehen lässt, vorgezogen (beispielsweise bei abweichender Population, Vergleichen oder Endpunkten). Die Begründung der Auswahl der Literatur für die jeweilige Fragestellung findet sich in der jeweiligen Summary-of-Findings Tabelle.

2.5.4 Erstellung von Evidenztabellen

Aus allen eingeschlossenen Übersichtsarbeiten und Einzelstudien wurden nach der Bewertung die wichtigsten Daten extrahiert. Diese beinhalten eine Beschreibung der Population, Intervention/Exposure, Endpunkte, Resultate inklusive Zahlenwerte und Konklusion der Autor*innen. Zudem wurden bei Übersichtsarbeiten die Ergebnisse der AMSTAR II Bewertung sowie der GRADE Summary-of-Findings Tabellen kurz dargestellt. Bei den Einzelstudien finden sich ebenfalls die Ergebnisse der RoB- bzw. der NOS-, QUADAS- oder JBI-Bewertung wieder.

Diese Daten sind in Form von Evidenztabellen geordnet im Leitlinienportal zusammengefasst.

Die Evidenztabellen sind im *Supplement (Kapitel 5)* zu den jeweiligen PICO-Fragen dargestellt. Ebenfalls wurden Inhaltsverzeichnisse zu den Evidenztabellen erstellt. Diese beinhalten eine Auflistung der Literaturstellen der zugeordneten Literatur und die Angabe des Studientyps.

2.6 Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

Auf Grundlage der Empfehlungen der vorhergehenden Version der Leitlinie erfolgte eine Bedarfsanalyse für die Literaturrecherche. Dazu wurde im Rahmen eines E-Mail-Umlaufverfahrens in den AGs abgestimmt bei welchen PICO-Fragen mit neuer Literatur seit der letzten Recherche zu rechnen war und ob es ggf. auch einen Bedarf nach neuen PICO-Fragen gab.

Diese Maßnahme diente der besseren Planbarkeit der Aktualisierung der Literaturrecherche und einer Priorisierung der zu überarbeitenden PICO-Fragen, da insgesamt keine Vorerfahrung bestand, in welchem Umfang mit neuer Literatur für seltene Erkrankungen innerhalb eines Jahres im Sinne einer Living-Guideline zu rechnen war.

Die Bedarfsanalyse ergab, dass für alle 19 PICO-Fragen eine Aktualisierung der Literaturrecherche erforderlich war, während es keinen Bedarf nach neuen bzw. zusätzlichen PICO-Fragen gab.

Auf Grundlage der Update-Recherche (einschließlich Auswahl und Bewertung der Evidenz) aller 19 PICO-Fragen wurden die Empfehlungen und Hintergrundtexte durch die Arbeitsgruppen überarbeitet. Die Graduierung der Empfehlungen erfolgte über die Formulierung soll, sollte, kann und den Empfehlungsgraden A, B, 0 *(Tabelle 3 + 4)*.

Anschließend wurden alle Empfehlungen – auch die Empfehlungen, die unverändert aus der ersten Version der Leitlinie übernommen wurden (entsprechend mit „geprüft 2026“ gekennzeichnet) – in einem zehn Tage andauernden Delphiverfahren von allen Leitlinienmitarbeitenden mithilfe einer 3-stufigen Entscheidungsskala abgestimmt (ja, Enthaltung, nein). Durchgeführt wurde das Delphiverfahren online über das Leitlinienportal, auf dem alle Leitlinienmitarbeitenden jederzeit und anonym über einen persönlichen Account an der Abstimmung teilnehmen konnten. Zu Empfehlungen, die nicht mit „ja“ abgestimmt wurden, musste ein begründender Kommentar hinterlegt werden. Empfehlungen, die zu über 95 % mit „ja“ abgestimmt wurden, konnten bereits zu diesem Zeitpunkt verabschiedet werden.

Die Kommentare und Änderungsvorschläge der Delphirunde wurden von den Arbeitsgruppen und den Koordinierenden gesichtet und die Empfehlungen überarbeitet. In einer strukturierten, an einem Nachmittag stattfindenden Konsensuskonferenz (online) unter Moderation von Frau Prof. Ina B. Kopp (AWMF) stellten die Koordinierenden die überarbeiteten Empfehlungen vor. Diese wurden nach den Prinzipien der NIH (National Institutes of Health) Konferenz besprochen und abgestimmt: Präsentation im Gesamtplenum unter Berücksichtigung der Kommentare und ggf. Erläuterungen durch die AG-Leitenden, Aufnahme von Stellungnahmen und ggf. Änderung, Abstimmung, Festschreiben des Ergebnisses.

Diskutiert und abgestimmt wurden:

- alle Empfehlungen, die in der Delphirunde weniger als 95 % Zustimmung erhalten hatten
- Empfehlungen, die inhaltlich verändert wurden
- Empfehlungen, die bereits in der Delphirunde verabschiedet worden waren, aber aufgrund von Dopplungen oder zur Verbesserung der inhaltlichen Stringenz der Leitlinie in den Kommentar verschoben wurden
- Empfehlungen, die in der Delphirunde nicht verabschiedet worden waren und in den Kommentarteil verschoben werden sollten
- neue Empfehlungen

Aufgrund des geringen Überarbeitungsbedarfs und der Ergebnisse der Delphi-Abstimmung wurde im Rahmen der Konsensuskonferenz lediglich die **Empfehlung 7.9** – wie oben beschrieben – diskutiert und abgestimmt. Die Konsensstärke wurde gemäß *Tabelle 4* festgelegt.

Die Konsensuskonferenz fungierte darüber hinaus auch als gemeinsames Abschlussmeeting, weswegen ebenfalls die Leitliniengruppe des Leitlinienmoduls „Autoimmune Lebererkrankungen“ (AILE) anwesend war.

Im Anschluss an die Konsensuskonferenz erfolgte die finale Überarbeitung der Hintergrundtexte durch die Arbeitsgruppen und die redaktionelle Zusammenstellung der Leitlinie.

2.7 Zeitplan

Januar 2021	Anmeldung bei der AWMF
Januar 2021	Beauftragung der Koordinierenden durch die DGVS
März 2022	Einladung der zu beteiligenden Fachgesellschaften und Expert*innen
22. April 2022	Kickoff-Treffen (online)
Januar 2025 – April 2025	Bedarfsanalyse, Systematische Recherche, Screening und Bewertung der Evidenz
Mai 2025 – Oktober 2025	Erstellung/Überarbeitung der Empfehlungen und Hintergrundtexte
03. November 2025 – 13. November 2025	Delphi-Verfahren
13. November 2025 – 19. November 2025	Überarbeitung der Empfehlungen
20. November 2025	Konsensuskonferenz (online)
November 2025 – Februar 2026	Erstellung Gesamtmanuskript
März 2026	Freigabeverfahren

3 Externe Begutachtung und Verabschiedung

3.1 Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen

Öffentliche Konsultation

Die Konsultationsfassung wurde für ca. 2 Wochen vom 09. März 2026 bis 22. März 2026 der Fachöffentlichkeit zur Kommentierung auf der DGVS Website und bei der AWMF zur Verfügung gestellt. Über den DGVS Newsletter wurde um Kommentierung gebeten. Neben redaktionellen Anmerkungen sind keine inhaltlichen Kommentare bzw. Änderungsvorschläge eingegangen.

Verabschiedung

Die Leitlinie wurde von den Vorständen aller beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen begutachtet, formal zugestimmt und verabschiedet.

3.2 Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte redaktionell unabhängig.

Die Leitlinie wurde durch den Innovationsfonds des G-BA gefördert. Finanziert mit Personalmitteln wurde das Leitliniensekretariat der DGVS, die Konsortialadministration am UKE sowie ein ärztlicher Mitarbeiter des UKE für die methodische Unterstützung des Leitlinienprozesses. Weiter wurden die Nutzung des Leitlinienportals, das Kickoff-Treffen und die Online-Konsensuskonferenz finanziert. Zudem wurde mit der CGS Group ein externer Dienstleister zur Unterstützung der Literaturrecherche finanziert. Eine weitere finanzielle Beteiligung erfolgte nicht. Mandatstragende und Experten arbeiteten ausschließlich ehrenamtlich.

3.3 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Rahmen des Updates im Einklang mit dem AWMF-Regelwerk zum Umgang mit Interessenskonflikten aktualisierten die Teilnehmenden im November 2025 ihre Erklärungen auf dem entsprechenden AWMF-Formular (Formblatt 2018). Die Interessenkonflikte wurden von Herrn Dr. Hudert (Co-Leitung Modul GCS) und Frau Prof. Ina B. Kopp (AWMF) gesichtet, gemäß den AWMF-Kriterien und des DGVS Weißpapiers als gering, moderat oder hoch bezüglich der einzelnen Empfehlungen kategorisiert und anschließend der Leitliniengruppe vor Beginn der Konsensuskonferenz präsentiert.

Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit, bezahlte Autoren-/oder Co-Autorenschaft sowie Forschungsvorhaben/die Durchführung klinischer Studien wurden nach dem AWMF-Regelwerk als geringe Interessenkonflikte gewertet und hatten keine Konsequenzen in Bezug auf die Abstimmungen.
Aufgrund der erforderlichen fachlichen Expertise konnte eine Limitierung der Leitungsfunktion auf Basis der COI, mit Zustimmung der Leitliniengruppe, nicht in allen AGs umgesetzt werden. Protektive Faktoren gegenüber möglichen Verzerrungen – darunter insbesondere die Interdisziplinarität der Arbeitsgruppen – werden am Ende des Kapitels aufgeführt.

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

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

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

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

Bei beiden Firmen wurde eine Berater- bzw. Gutachtertätigkeit sowie die Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) als moderater Interessenkonflikt eingestuft. Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit für beide Firmen wurden dann als moderat eingestuft, wenn die damit zusammenhängenden Einnahmen als kritisch angesehen wurden.

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

Als hohe Interessenkonflikte wurden Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft) eingestuft, die zum Ausschluss bei der Abstimmung führten. Hohe Interessenkonflikte mit Bezug zur Leitlinie wurden nicht identifiziert.

Im Ergebnis wurden bei 18 Experten moderate Interessenkonflikte festgestellt. Moderate Interessenkonflikte hatten eine Enthaltung bei der Abstimmung zur Folge bzw. es fanden Doppelabstimmungen (1x ohne, 1x mit den Betroffenen, anonyme Abstimmung) statt.
Betroffen war davon in dieser Leitlinie eine **modifizierte Empfehlung (Empfehlung 7.9)** aus dem Kapitel „Übergeordnete Therapiekonzepte der genetischen Cholestasesyndrome“. Die unten stehende Übersicht zeigt die betreffenden Personen inkl. der Begründung bzw. des Themenbezugs für die Enthaltung (siehe auch *Anhang: Interessenerklärungen – Tabellarische Zusammenfassung).* Bei der genannten Empfehlung gab es bei der Abstimmung keinen Unterschied zwischen den Konsensstärken (starker Konsens: 100% vs. 100%).
Bei der **Gesamtabstimmung aller geprüften Empfehlungen** wurde statistisch überprüft, ob und wie

sich die Ergebnisse der Delphi-Abstimmung bei entsprechenden Enthaltungen verändern, mit dem Resultat, dass auch in der Abstimmung mit den Enthaltungen nicht vom Konsens abgewichen wurde (100% vs. 100%). Daher sind bei den Empfehlungen die Abstimmungsergebnisse mit allen Expert*innen angegeben.

Als schützende Faktoren vor Verzerrung werden darüber hinaus die interdisziplinäre, repräsentative Zusammensetzung der Leitliniengruppe sowie die strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation und die öffentliche Konsultationsphase eingeschätzt. Die Beeinflussung durch Interessenkonflikte wurde weiter auch durch die formale zweistufige Konsensbildung und durch die Erstellung der interdisziplinären Arbeitsgruppen reduziert.

Übersicht aller Empfehlungen, bei denen eine Doppelabstimmung durchgeführt wurde:

Name	Konsequenz: Enthaltung bei Empfehlung	Begründung/Themenbezug
Baumann, Ulrich	Empfehlung 7.9	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: Mirum Pharmaceuticals Inc. IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma) Advisory Board: Mirum Pharmaceuticals Inc. IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma)
Beime, Jan	Empfehlung 7.9 → Nicht anwesend bei der Abstimmung von Empfehlung 7.9	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: Mirum Pharmaceuticals Inc.
Bufler, Philip AG-Leitung, AG 1	Empfehlung 7.9	Advisory Board: Mirum Pharmaceuticals Inc. IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma)
Dollinger, Matthias	Empfehlung 7.9	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma)
Hartleif, Steffen	Empfehlung 7.9 → Nicht anwesend bei der Abstimmung von Empfehlung 7.9	Advisory Board: Mirum Pharmaceuticals Inc. Vortrags- & Schulungstätigkeit: Mirum Pharmaceuticals Inc. IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma)
Hörning, André	Empfehlung 7.9	Advisory Board: Mirum Pharmaceuticals Inc. IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma)
Jankofsky, Martin AG-Leitung, AG 2	Empfehlung 7.9 → Nicht anwesend bei der Abstimmung von Empfehlung 7.9	Advisory Board: Mirum Pharmaceuticals Inc. IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma) Vortrags- & Schulungstätigkeit: Mirum Pharmaceuticals Inc. IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma)
Keitel-Anselmino, Verena AG-Leitung, AG 4	Empfehlung 7.9 → Nicht anwesend bei der Abstimmung von Empfehlung 7.9	Advisory Board: Mirum Pharmaceuticals Inc. IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma) Vortrags- & Schulungstätigkeit: Mirum Pharmaceuticals Inc. IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma)
Krawczyk, Marcin AG-Leitung, AG 2	Empfehlung 7.9	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: Mirum Pharmaceuticals Inc.
Kremer, Andreas	Empfehlung 7.9	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit:

AG-Leitung, AG 5		Mirum Pharmaceuticals Inc. IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma) Advisory Board: Mirum Pharmaceuticals Inc. IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma)
Kunze-Hullmann, Berit	Empfehlung 7.9 → Nicht anwesend bei der Abstimmung von Empfehlung 7.9	Vortrags- & Schulungstätigkeit: Mirum Pharmaceuticals Inc. IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma)
Lurz, Eberhard AG-Leitung, AG 4	Empfehlung 7.9	Advisory Board: IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma) Vortrags- & Schulungstätigkeit: Mirum Pharmaceuticals Inc.
Melter, Michael	Empfehlung 7.9 → Nicht anwesend bei der Abstimmung von Empfehlung 7.9	Advisory Board: Mirum Pharmaceuticals Inc.
Pfister, Eva AG-Leitung, AG 3	Empfehlung 7.9	Advisory Board: Mirum Pharmaceuticals Inc. IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma)
Schulz-Jürgensen, Sebastian	Empfehlung 7.9	Advisory Board: Mirum Pharmaceuticals Inc. IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma) Vortrags- & Schulungstätigkeit: Mirum Pharmaceuticals Inc.
Sturm, Ekkehard AG-Leitung, AG 5	Empfehlung 7.9	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: Mirum Pharmaceuticals Inc. IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma)
Tacke, Frank	Empfehlung 7.9 → Nicht anwesend bei der Abstimmung von Empfehlung 7.9	Advisory Board: Mirum Pharmaceuticals Inc. IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma)
van Thiel, Ingo	Empfehlung 7.9 → Nicht anwesend bei der Abstimmung von Empfehlung 7.9	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma) Advisory Board: IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma)

Die Interessenerklärungen aller Experten sind im *Anhang: Interessenerklärungen – Tabellarische Zusammenfassung* dargestellt.

Teilnehmende der Konsensuskonferenz

Teilnehmende		**Donnerstag, 20. November 2025**
Leitlinienexperten		
1	Baumann, Ulrich (GPGE, DGKJ) Steuergruppe	X
2	Beime, Jan (GPGE) AG-Mitglied, AG 1	
3	Blümel, Sena (DGVS) AG-Mitglied, AG 5	X

4	Bufler, Philip (GPGE, DGKJ) Koordinator, AG-Leitung, AG 1	X
5	Deterding, Katja (DGVS) AG-Mitglied, AG 2	
6	Dold, Leona (DGVS) Steuergruppe, AG-Mitglied, AG 5	X
7	Dollinger, Matthias (DGVS) AG-Mitglied, AG 2/AG 3	X
8	Friedrich-Rust, Mireen (DEGUM, DGVS) AG-Mitglied, AG 4	
9	Grothues, Dirk (GPGE, DGKJ) AG-Mitglied, AG 2	X
10	Hagenbeck, Carsten (DGGG) AG-Mitglied, AG 3	X
11	Hartleif, Steffen (GPGE, DGKJ) AG-Mitglied, AG 5	
12	Hegen, Bianca (GPGE) AG-Mitglied, AG 3	
13	Herrmann, Jochen (GPR) AG Mitglied, AG 4	X
14	Hörning, André (DGVS) AG-Mitglied, AG 4	X
15	Hudert, Christian (GPGE, DGKJ) Koordinator, AG-Mitglied, AG 3	X
16	Jankofsky, Martin (GPGE) AG-Leitung, AG 2	
17	Junge, Norman (GPGE) AG-Mitglied, AG 1	
18	Keitel-Anselmino, Verena (DGVS) AG-Leitung, AG 4	
19	Krawczyk, Marcin (DGVS) Steuergruppe, AG-Leitung, AG 2	X
20	Kremer, Andreas (DGVS) AG-Leitung, AG 5	X
21	Kunze-Hullmann, Berit (Verein Leberkrankes Kind e.V.) Patientenvertreterin, AG-übergreifend	
22	Lammert, Frank (DGVS) Steuergruppe, AG-Leitung, AG 3	X
23	Lohse, Ansgar (DGVS) Steuergruppe	X
24	Lurz, Eberhard (GPGE, DGKJ) AG-Leitung, AG 4	X
25	Mahnken, Andreas H. (DEGIR) AG-Mitglied, AG 5	
26	Melter, Michael (GPGE, DGKJ, DTG) AG-Mitglied, AG 1	
27	Merle, Uta (DGVS) AG-Mitglied, AG 4	X
28	Muche, Marion (DGVS) AG-Mitglied, AG 1	

29	Mundlos, Christine (ACHSE e.V.) Steuergruppe, Patientenvertreterin	X
30	Pecks, Ulrich (DGGG) AG-Mitglied, AG 3	
31	Peiseler, Moritz (DGVS) AG-Mitglied, AG 1	
32	Pfister, Eva-Doreen (GPGE, DGKJ) AG-Leitung, AG 3	X
33	Rezvani, Milad (GPGE) AG-Mitglied, AG 2	X
34	Rodeck, Burkhard (DGKJ) Steuergruppe	X
35	Sarrazin, Christoph (DGIM) Steuergruppe, AG-Mitglied, AG 4	X
36	Schirmacher, Peter (DGP, BDP) AG-Mitglied, AG 4	X
37	Schnitzbauer, Andreas (DGAV) AG-Mitglied, AG 5	
38	Schramm, Christoph (DGVS) Steuergruppe	
39	Schulz-Jürgensen, Sebastian (GPGE, DGKJ) Steuergruppe, AG-Mitglied, AG 3	X
40	Sebode, Marcial (DGIM, DGVS) Steuergruppe, AG-Mitglied, AG 5	X
41	Slavetinsky, Christoph (DGKJCH) AG-Mitglied, AG 5	
42	Stalke, Amelie (GfH) AG-Mitglied, AG 4	X
43	Strassburg, Christian P. (DGVS, DTG) Steuergruppe, AG-Leitung, AG 1	
44	Sturm, Ekkehard (GPGE) Steuergruppe, AG-Leitung, AG 5	X
45	Tacke, Frank (DGVS) Steuergruppe	
46	van Thiel, Ingo (Deutsche Leberhilfe) Steuergruppe, Patientenvertreter, AG-Mitglied, AG 3	
47	Wildhaber, Barbara (DGKJCH) AG-Mitglied, AG 5	X
Methodik & Organisation		
48	Fischer, Nadine (DGVS)	X
49	Inselmann, Celia (CGS)	X
50	Kopp, Ina B. (AWMF) Moderation	X

4 Verbreitung und Implementierung

4.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie wird neben der Zeitschrift für Gastroenterologie auf den Homepages der DGVS (www.dgvs.de) und der AWMF (www.awmf.de) veröffentlicht. Eine englische Version der Leitlinie wird ebenfalls in der Zeitschrift für Gastroenterologie publiziert werden; diese befindet sich derzeit noch in Planung.

Kurzversionen

Nach Veröffentlichung der Leitlinie werden Kurzversionen erstellt, die sich zum einen an Ärzte, die Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen behandeln, und zum anderen an die Patienten selbst richten.

Die **Kurzversion für Ärzte** bündelt die wichtigsten praxisrelevanten Aspekte und Informationen zu Diagnostik, Management und klinischen Besonderheiten – klar aufbereitet und für den klinischen Alltag zusammengefasst:

- Übersichtliche Darstellung zentraler diagnostischer Schritte, klinischer Leitsymptome und therapeutischer Optionen
- Spezifische Hinweise zu Monitoring, Ernährungstherapie und klinischem Management
- Kompakte grafische Aufbereitung der Krankheitsmechanismen und klinischen Charakteristika

Für die **Kurzversion für Patienten** wurden alle Inhalte – darunter Empfehlungen, Hintergrundtexte und Algorithmen – in eine klar verständliche, laiengerechte Sprache übertragen und auf vier Seiten prägnant zusammengefasst. Ergänzend wurden anschauliche Grafiken eingesetzt, um die komplexen Krankheitsbilder sowie deren Unterschiede darzustellen.

Die Erstellung der Kurzversionen für die GCS erfolgte durch Herrn PD Dr. Christian Hudert und Herrn Prof. Dr. Philip Bufler im Auftrag der Leitliniengruppe. Patientenvertreterinnen und -vertreter waren kontinuierlich in den Entwicklungsprozess eingebunden und brachten ihre Perspektiven aktiv in die inhaltliche Ausarbeitung ein.

Die finalen Fassungen wurde sowohl von der Leitliniengruppe als auch von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen geprüft und anschließend formal verabschiedet.

Das Management der Interessenkonflikte erfolgte analog zum Verfahren der zugrunde liegenden Leitlinie (siehe *Kapitel 3.3*).

4.2 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist für maximal fünf Jahre gültig (die letzte inhaltliche Bearbeitung erfolgte am 23. April 2026: Gültigkeit bis 22. April 2031). Unterjährige Prüfungen zur Bewertung eines möglichen Aktualisierungsbedarfs sind geplant. Die Überarbeitung wird durch die Leitlinienbeauftragten der DGVS initiiert werden. Als Ansprechpartner steht Ihnen die DGVS Geschäftsstelle (leitlinien@dgvs.de) zur Verfügung.

Literaturverzeichnis

1. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013: The GRADE Working Group, 2013.
2. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ 2017;358:j4008.
3. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2011;343:d5928.
4. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (abgerufen am 06.03.2023).
5. Thresholds for converting the Newcastle-Ottawa scales to AHRQ standards (good, fair, and poor). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115843/bin/appe-fm3.pdf (abgerufen am 06.02.2023).
6. University of Bristol. QUADAS-2. https://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/projects/quadas/quadas-2/ (abgerufen am 06.03.2023).
7. The Joanna Briggs Institute. Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews Checklist for Case Series. https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Case_Series2017_0.pdf (abgerufen am 06.03.2023).
8. Higgins J, Thomas J, Chandler J, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

Anhang: Interessenerklärungen – Tabellarische Zusammenfassung

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

2 Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)

3 Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

4 Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

5 Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien: finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung vonseiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

6 Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz): Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

7 Indirekte Interessen: Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung

Stand November 2025

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz	Indirekte Interessen	Bewertung
Prof. Dr. Baumann, Ulrich	Mirum , Albireo/Ipsen	Mirum , Albireo/Ipsen , Alexion , Nestle	GMP Orphan , Astellas	Nein	Mirum , Albireo/Ipsen	Nein	Mitglied: President, European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Mitglied: Regional Coordinator, ERN TransplantChild, Wissenschaftliche Tätigkeit: Transplantationsmedizin, metabolische Lebererkrankungen, Klinische Tätigkeit: Päd Hepatologie	**Moderat** Themenbezug Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: Mirum Pharmaceuticals Inc., IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma) Advisory Board: Mirum Pharmaceuticals Inc., IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma) → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 Konsequenz Enthaltung bei Empfehlung 7.9
Dr. Beime, Jan	Practical Advisory Board Mirum	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein, Nein	Mitglied: GPGE, IPTA, EPSGHAN, DGKJ , Wissenschaftliche Tätigkeit: Leberfibrose,	**Moderat** Themenbezug

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz	Indirekte Interessen	Bewertung
							Lebertransplantation, MSUD und Lebertransplantation, Klinische Tätigkeit: Hepatologie und pädiatrische Lebertransplantation, Gastroenterologie	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: Mirum Pharmaceuticals Inc. → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 Konsequenz Enthaltung bei Empfehlung 7.9
PD Dr. Blümel, Sena	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGVS, Mitglied: SASL, Mitglied: EASL, Wissenschaftliche Tätigkeit: Fettlebererkrankung, Hepatologie, Klinische Tätigkeit: Fettlebererkrankung, Hepatologie	**Keine**
Prof. Dr. Bufler, Philip	DFG, Wissenschaftliche, peer-reviewed Zeitschriften, Österreichischer Nationalfond	Promethera, Univar, Ipsen/Albireo, Mirum, Orphalan, Amgen, Dr. Falk GmbH	AbbVie, Nutricia, DGVS Fortbildung Hepatologie und Gastroenterologie, Alexion	Verschiedene Autor/Coautorenschaften wissenschaftlicher Beiträge	Beteiligung an verschiedenen klinischen Studien, Unrestricted research grant Fa. Ipsen, Unrestricted research grant	keine	Mitglied: Mitgliedschaft in Fachgesellschaften: GPGE, DGKJ, ESPGHAN, Wissenschaftliche Tätigkeit: Immunologie Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen Pädiatrische	**Moderat** Themenbezug Advisory Board: Mirum Pharmaceuticals Inc., IPSEN S.A. (inkl. Albireo

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz	Indirekte Interessen	Bewertung
					Fa. Mirum		Gastroenterologie Experimentelle Hepatologie, Klinische Tätigkeit: Pädiatrische Gastroenterologie und Hepatologie einschl. Lebertransplantation, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Regelmäßige Fortbildungsveranstaltung für Berliner Kinderärzte und Kindergastroenterologen, Persönliche Beziehung: keine	Pharma) → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 Konsequenz Enthaltung bei Empfehlung 7.9
PD.Dr. med. Deterding, Katja	Nein	Gilead	Gilead, Alnylam,	Nein	Gilead	Nein	Mitglied: Mitglied DGVS Mitglied EASL, Wissenschaftliche Tätigkeit: Hepatologie, Virushepatitiden, Klinische Tätigkeit: Allgemeine Hepatologie, seltene Lebererkrankungen, Virushepatitiden, klinischer Studienbereich, Persönliche Beziehung: keine	**Keine**
PD Dr. Dold, Leona	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	**Keine**

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz	Indirekte Interessen	Bewertung
Prof. Dr. Dr. med. Dollinger, Matthias	Ipsen	Alfasigma	Falk GmbH, Sanofi, Takeda, AlfaSigma, Ipsen	AstraZeneca	Mainz Biomed, Falk, AstraZeneca	Nein	Mitglied: DGVS / Gestaltung von Fortbildungen, Mitglied: Bayerische Gesellschaft für Gastroenterologie / Vorstand, Mitglied: EASL /wissenschaftliche Arbeitsgruppe Zirrhose, Mitglied: AIO /wissenschaftliche Arbeitsgruppe Hepatobiliäre Tumore, Wissenschaftliche Tätigkeit: Hepatologie inklusive portaler Hypertension, Zirrhose, MASLD, virale Hepatitis und cholestatische Lebererkrankungen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Onkologie inklusive HCC, CCC, Pankreas-Ca, CRC, Klinische Tätigkeit: Gastroenterologie inklusive Endoskopie, Klinische Tätigkeit: Hepatologie inklusive Endoskopie und vaskulärer Eingriffe, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: DGVS / Gestaltung von Fortbildungen	**Moderat** Themenbezug Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma) → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 Konsequenz Enthaltung bei Empfehlung 7.9

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz	Indirekte Interessen	Bewertung
Fischer, Nadine	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Nein, Wissenschaftliche Tätigkeit: Nein, Klinische Tätigkeit: Nein, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Nein, Persönliche Beziehung: Nein	**Keine**
Prof. Dr. med. Friedrich-Rust, Mireen	Nein	Nein	Samsung	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGVS, dge-bv, degum, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pentax Forschungsförderung einer Hygiene studie	**Keine**
Dr. med. Grothues, Dirk	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Aktienbesitz: Amgen	Mitglied: GPGE DGKJ DEGUM ESPGHAN, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pädiatrische Hepatologie, pädiatrische Sonographie, Klinische Tätigkeit: Pädiatrische Hepatologie, pädiatrische Sonographie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: GPGE Sonographiekurs Heiner Brunner Seminar und GPGE Jahrestagung,	**Gering** Themenbezug Eigentümerinteressen: AMGEN → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 Konsequenz Keine Konsequenz bei der Abstimmung

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz	Indirekte Interessen	Bewertung
							Persönliche Beziehung: Ich habe keine persönlichen Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft	
PD Dr. med. Hagenbeck, Carsten	Nein	Nein	Diverse Fortbildungsveranstaltungen	Novartis	Stiftung zur Erforschung infektiös-immunologischer Erkrankungen	Nein	Mitglied: Jeweils Mitglied: DGGG DGPM DGPGM DEGUM, Wissenschaftliche Tätigkeit: Intrahepatische Schwangerschaftscholestase, Publikation Empfehlungen der Fachgesellschaft, Klinische Tätigkeit: Geburtshilfe, Betreuung Risikoschwangerschaften, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Diverse Veranstaltungen zur medizinischen Ausbildung	**Keine**
Dr. Hartleif, Steffen	Nein	Mirum	Alibreo, Mirum, Danone	Nein	Nein	Nein	Nein	**Moderat** Themenbezug Advisory Board:

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz	Indirekte Interessen	Bewertung
								Mirum Pharmaceuticals Inc. Vortrags- & Schulungstätigkeit: Mirum Pharmaceuticals Inc., IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma) → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 <u>Konsequenz</u> Enthaltung bei Empfehlung 7.9
Dr. Hegen, Bianca	Nein	Nein	Mirum Pharmaceuticals Germany GmbH , Mirum Pharmaceuticals Germany GmbH , IPSEN Pharma GmbH , Mirum	Nein	Mirum Pharmaceuticals Germany GmbH, BOLD - IPSEN Pharma GmbH , Mirum Pharmaceuticals Germany GmbH	Nein	Mitglied: DGKJ - Mitglied GPGE - Mitglied IPTA - Mitglied	**Gering** <u>Themenbezug</u> Vortrags- & Schulungstätigkeit: Mirum Pharmaceuticals Inc., IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma) Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien:

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz	Indirekte Interessen	Bewertung
			Pharmaceuticals Germany GmbH , Mirum Pharmaceuticals Germany GmbH					Mirum Pharmaceuticals Inc., IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma) → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 Konsequenz Keine Konsequenz bei der Abstimmung
PD Dr. med. Herrmann, Jochen	Nein	Nein	Schallware GmbH	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Gesellschaft für pädiatrische Radiologie (GPR), Wissenschaftsrat, Wissenschaftliche Tätigkeit: Deutsche Röntgengesellschaft, AG Kinderradiologie, AG Muskuloskeletale Radiologie, Klinische Tätigkeit: European Society of Pediatric Radiologie, Abdominal Taskforce	**Keine**
Dr. Hiekmann, Sonja	Keine	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: keine	**Keine**

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz	Indirekte Interessen	Bewertung
Priv.-Doz. Dr. med. Hudert, Christian	Mirum Pharmaceuticals	Nein	Nein	Nein	BMBF	Nein	Mitglied: Mitglied ESPGHAN, GPGE, DGKJ, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pubklikationen zur pädiatrischen MASLD, Klinische Tätigkeit: Schwerpunkt Kindergastroenterologie - und Hepatologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Oberärztliche Tätigkeit mit Ausbildung von Assistenzärzten und Fortbildungstätigkeit im Rahmen der Schwesternfortbildung oder akademischer Fortbildungen für Kinderärzte etc.	**Gering** Themenbezug Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: Mirum Pharmaceuticals Inc., → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 Konsequenz Keine Konsequenz bei der Abstimmung
Prof. Dr. med. Hörning, André	Sanofi	Danone, Ipsen, Mirum	Sanofi, Danone, Mirum	Ipsen, Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mandatstragender der GPGE für Leitlinie AWMF Gastroösophagealer Reflux der DGVS, im Speziellen der Teil zur EoE, Mitglied: Mandatstragender der DGVS für Leitlinie AWMF AILE, Wissenschaftliche	**Moderat** Themenbezug Advisory Board: Mirum Pharmaceuticals Inc., IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma) → Präparate & Indikationsgebiete

	Berater-/ Gutachtert ätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft-lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz	Indirekte Interessen	Bewertung
							Tätigkeit: basisimmunologische und klinische Forschung, Wissenschaftliche Tätigkeit: basisimmunologische Forschung bei CED und AIH, Klinische Tätigkeit: Gastroenterologie, Hepatologie, Endoskopie	s. Kapitel 3.3 Konsequenz Enthaltung bei Empfehlung 7.9
Inselmann, Celia	keine	keine	keine	keine	keine	keine	Mitglied: keine, Wissenschaftliche Tätigkeit: keine, Klinische Tätigkeit: keine, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	**Keine**
Dr. med. Jankofsky, Martin	Nein	Albireo Pharma, Mirum Pharmaceuticals	Albireo Pharma, Mirum Pharmaceuticals	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (Mitglied), Mitglied: Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (Mitglied)	**Moderat** Themenbezug Advisory Board: Mirum Pharmaceuticals Inc., IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma) Vortrags- & Schulungstätigkeit: Mirum Pharmaceuticals Inc., IPSEN S.A.

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz	Indirekte Interessen	Bewertung
								(inkl. Albireo Pharma) → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 <u>Konsequenz</u> Enthaltung bei Empfehlung 7.9
Dr. Junge, Norman	Nein	Associate Editor JPGN	ESPGHAN, Orphalan, Sanofi	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: pädiatrische Hepatologie, Klinische Tätigkeit: pädiatrische Hepatologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: ESPGHAN Liver Transplant School	**Keine**
Prof. Dr. med. Keitel-Anselmino, Verena	keine	AstraZeneca, Mirum, Ipsen (Albireo), GSK, Falk	Falk, Albireo, Medupdate, CSL Behring, Gilead, Mirum, MSD, GSK	AstraZeneca, Mirum	BMG, Mirum, Boehringer, Falk	Aktien Ehemann, Madrigal, Eli Lilly, Aktienbesitz Ehemann	Mitglied: GASL, EASL, UEG, DKG, AASLD, Wissenschaftliche Tätigkeit: Hereditäre Lebererkrankungen, Cholestase, sekundäre MASH, Klinische Tätigkeit: Hepatologie - insbesondere Cholestase, hereditäre Lebererkrankungen, GI-Onkologie, NASH Genetik	**Moderat** <u>Themenbezug</u> Advisory Board: Mirum Pharmaceuticals Inc., IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma) Vortrags- & Schulungstätigkeit: Mirum

	Berater-/ Gutachtert ätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft-lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz	Indirekte Interessen	Bewertung
							Endoskopie, Sonographie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Hepato Update - wissenschaftliche Leitung International Bile Acid Meeting, Persönliche Beziehung: nein	Pharmaceuticals Inc., IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma) → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 Konsequenz Enthaltung bei Empfehlung 7.9
Prof. Dr. Kopp, Ina	Deutsche Akkreditierungsstelle (DAkkS), European Federation of Periodontology (EFP), British Society for Periodontology (BSP), European Society of Endotontology (ESE) , European Academy for Childhood	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	EBM Frankfurt, Arbeitsgruppe des Instituts für Allgemeinmedizin am FB Medizin der Johann Goethe-Universität Frankfurt, Bundesverband der implantologisch tätigen Zahnarzte in Europa e.V.(BDIZ)	Nein	Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH), Bundesministerium für Gesundheit (BMG), Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) , Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Innovationsfonds, Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) , Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) ,	Keine	Mitglied: Lenkungsausschuss für das Leitlinienprogramm Onkologie von Deutscher Krebsgesellschaft, Deutscher Krebshilfe und AWMF (Mitglied), Mitglied: Ständige Kommission Leitlinien der AWMF (Stellv. Vorsitzende), Mitglied: Primary Contact im Auftrag der AWMF im Guidelines International Network , Mitglied: Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (Mitglied), Mitglied: Deutsche Gesellschaft	**Keine**

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz	Indirekte Interessen	Bewertung
	Disability (EACD) , European Association for Osseointegration (EAO), European Federation of Conservative Dentistry				Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Innovationsfonds, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Innovationsfonds		für Chirurgie (Mitglied), Mitglied: Fachbeirat für das Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien von Bundesärztekammer, Kassenärztlicher Bundesvereinigung und AWMF (Mitglied), Mitglied: Mitglied, Kohorte 1: SCIANA-Health Leaders Network, gefördert von Robert Bosch Stiftung (D), Health Foundation, Careum Stiftung, Mitglied: Mitglied des Kuratoriums des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG), Mitglied: Ehrenmitglied, Deutsche Gesellschaft für Senologie , Mitglied: Mitglied, Board of Trustees des Guidelines International Network, Wissenschaftliche Tätigkeit: Leitlinien, Qualitätsmanagement, Versorgungsforschung, Digitalisierung und Künstliche Intelligenz in	

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz	Indirekte Interessen	Bewertung
							der Medizin, Klinische Tätigkeit: Keine, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Seminare Leitlinien der AWMF für Leitlinienentwickler und das Curriculum Leitlinienberater, GIN-McMaster INGUIDE Training Program, Methoden-Workshops des Leitlinienprogramms Onkologie, Persönliche Beziehung: Keine	
Prof. Krawczyk, Marcin	Mirum Pharmaceuticals Germany GmbH , GSK	Nein	Gilead Sciences GmbH, Gilead Sciences GmbH	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Co-Leiter der DGVS-Arbeitsgruppe „Seltene Lebererkrankungen“, Wissenschaftliche Tätigkeit: Genetik, seltene Lebererkrankungen, MASLD, Klinische Tätigkeit: Gastroenterologie, Hepatologie	**Moderat** Themenbezug Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: Mirum Pharmaceuticals Inc. → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 Konsequenz Enthaltung bei Empfehlung 7.9

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz	Indirekte Interessen	Bewertung
Prof. Dr. med. Kremer, Andreas E.	Abbvie, Advanz, Alentis, AlphaSigma, AstraZeneca, Attovia, Avior, Bayer, Bristol Myers Squibb, Böhringer-Ingelheim, Curatis, CymaBay, Escient, Falk, Gilead, GSK, Guidepoint, Intercept, Ipsen, Novo Nordisk, Mirum, MSD, Myr, Roche, Takeda, Viofor	Abbvie, Advanz, Alentis, AlphaSigma, AstraZeneca, Attovia, Avior, Bayer, Bristol Myers Squibb, Böhringer-Ingelheim, Curatis, CymaBay, Escient, Falk, Gilead, GSK, Guidepoint, Intercept, Ipsen, Novo Nordisk, Mirum, MSD, Myr, Roche, Takeda, Viofor	Abbvie, Advanz, AOP Orphan, Bayer, BMS, CMS, CymaBay, Eisai, Falk, Gilead, GSK, Intercept, Ipsen, Medscape, Newbridge, Novartis, Lilly, Mirum, MSD, Roche, Viofor, Zambon	CymaBay, Falk, Gilead, GSK, Intercept, Ipsen, Posteo	Gilead, Intercept, Roche	---	Mitglied: American Association for the Study of the Liver (AASLD, Mitglied), German Association for the Study of the Liver (GASL, Mitglied), Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS, Mandatsträger für S2k-Leitlinie Chronischer Pruritus), Berufsverband Gastroenterologie Deutschland (BVGD, Mitglied), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM, Mandatsträger für S2k-Leitlinie Chronischer Pruritus), International Forum for the Study of Itch (IFSI, Mitglied), European Association for the Study of the Liver (EASL, Mitglied und ILC-Gutachter), Arbeitsgemeinschaft Pruritusforschung (AGP, Mitglied), Nederlandse Vereniging voor Hepatologie (NVH,	**Moderat** Themenbezug Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: Mirum Pharmaceuticals Inc., IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma) Advisory Board: Mirum Pharmaceuticals Inc., IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma) → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 Konsequenz Enthaltung bei Empfehlung 7.9

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz	Indirekte Interessen	Bewertung
							Mitglied), Deutsche Leberstiftung (Mitglied), PBC Foundation (Council Member), Swiss HePa (Vorstand), Schweizer Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG, Mitglied), Swiss Transplant (Council Memeber), Swiss Association for the Study of the Liver (SASL, Mitglied, Vorstand) , Wissenschaftliche Tätigkeit: Autoimmune und cholestatische Lebererkrankungen, Leberfibrose, MASLD, HCC, HDV, extrahepatische Manifestationen von Lebererkrankungen: Pruritus, Fatigue; , Klinische Tätigkeit: Hepatologie und Gastroenterologie, Notfallmedizin, COVID-19, Isolationsstationen, Intensivmedizin, Transplantationshepatologie , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: S3-Leitlinie autoimmune Lebererkrankungen; S3-Leitlinie genetische	

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz	Indirekte Interessen	Bewertung
							Cholestasesyndrome, S2k-Leitlinie chronischer Pruritus; S2k MASLD Leitlinie, S2k Ernährung bei Lebererkrankungen, Hepatologie in der Praxis, Erlangen; Interdisziplinäre Hepatologie, Nürnberg; SGG/SASL-Jahrestagung, Swiss Hepa Day, HEPCUP-EASL, HEPCUP-AASLD, FALK Experimental Hepatology Days 2023 / 2025,, Persönliche Beziehung: ---	
Kunze-Hullmann, Berit	Nein, Nein	Nein	Albireo/Ipsen, Mirum, Ipsen, Ipsen, Mirum	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Verein Leberkrankes Kind	**Moderat** Themenbezug Vortrags- & Schulungstätigkeit: Mirum Pharmaceuticals Inc., IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma) → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 Konsequenz Enthaltung bei

	Berater-/ Gutachtert ätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft-lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz	Indirekte Interessen	Bewertung
								Empfehlung 7.9
Prof. Dr. med. Lammert, Frank	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: ´	**Keine**
Prof. Dr. med. Lohse, Ansgar	Kezar Life Sciences, Servier, MSD, Fountain Healthcare Partners	Nein	Falk Foundation, Falk Foundation, Falk Foundation, Falk Foundation, Falk Foundation, Falk Foundation	Springer Nature	Deutsche Forschungsgemeinschaft, Deutsche Forschungsgemeinscahft, Deutsche Forschungsgemeinscahft, Bundesministerium für Bildung und Forschung, Gemeinsamer Bundesausschuss - Innovationsausschuss, Dr. Falk Pharma GmbH , AbbVie Deutschland , European Commission, DG Santé, European Commission, DG Santé, European Commission, DG Santé, European Commission ,	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Beiratsmitglied, Mitglied: European Association for the Study of the Liver Mitglied, Mitglied: German Association for the Study of the Liver Mitglied, Mitglied: American Association for the Study of the Liver Mitglied, Mitglied: Chairman, Scientific Advisory Board of UK-AIH (United Kingdom Consortium for the Study of Autoimmune Hepatitis), Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Universitärer Gastroenterologen - Mitglied, Wissenschaftliche Tätigkeit: Autoimmune	**Gering** <u>Themenbezug</u> Vortrags- & Schulungstätigkeit: Falk Foundation Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien: Dr. Falk Pharma GmbH → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 <u>Konsequenz</u>: Keine Konsequenz bei der Abstimmung

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz	Indirekte Interessen	Bewertung
					European Commission , European Commission, Behörde für Wissenschaft, Forschung, Gleichstellung und Bezirke, Freie und Hansestadt Hamburg, Behörde für Wissenschaft, Forschung, Gleichstellung und Bezirke, Freie und Hansestadt Hamburg, Behörde für Wissenschaft, Forschung, Gleichstellung und Bezirke, Freie und Hansestadt Hambur, Boehringer Ingelheim, Visterra, European Commission, DG Santé, Deutsche Forschungsgemei		Hepatitis PSC PBC Seltene Lebererkrankungen, Klinische Tätigkeit: Autoimmune Hepatitis PSC PBC Seltene Lebererkrankungen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Kursus der Hepatologie	

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz	Indirekte Interessen	Bewertung
					nschaft, Deutsche Forschungsgemeinschaft			
Lorenz, Pia	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Mitglied: keine, Wissenschaftliche Tätigkeit: nein, Klinische Tätigkeit: nein, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	**Keine**
PD Dr. med. Lurz, Eberhard	Oberarzt/Konsilarzt Kinderklinik Dritter Orden Passau	Albireo	Mirum	Nutricia	Takeda	Nein	Mitglied: Elternverbände (Leberkrankes Kind e.V., KEKS) (seit 08/2020) Stv. Sprecher LTx Arbeitsgruppe GPGE (seit 04/22) Stv. Sprecher und Vorstand GPGE (seit 04/2023) , Wissenschaftliche Tätigkeit: Sarkopenie und Frailty Intestinal Barrierefunktion und Ernährung Cholestase sowie weitere hepatologische Erkrankungen im Kindesalter Kinder Lebertransplantation	**Moderat** Themenbezug Advisory Board: IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma) Vortrags- & Schulungstätigkeit: Mirum Pharmaceuticals Inc. → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 Konsequenz Enthaltung bei Empfehlung 7.9

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz	Indirekte Interessen	Bewertung
							Endoskopie (diagnostisch und interventionell), Klinische Tätigkeit: Kindergastroenterologie, Fokus Hepatologie und Kinderlebertransplantation, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Fortbildungen für Niedergelassene Kollegen und Kindergastroenterologen 2019 und 2022 lokal vor Ort Organisation GPGE Jahrestagung 2018 in München	
PD Dr. med. Lynen, Petra	keine	keine	keine	Nein	keine	keine	Mitglied: keine, Wissenschaftliche Tätigkeit: Leitlinien, Klinische Tätigkeit: entfällt, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Leitlinienakademie, Persönliche Beziehung: keine	**Keine**
Prof. Dr. Mahnken, Andreas	-	-	-	-	-	-	Mitglied: -, Wissenschaftliche Tätigkeit: Interventionelle Onkologie, Klinische Tätigkeit: Interventionelle	**Keine**

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz	Indirekte Interessen	Bewertung
							Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: -, Persönliche Beziehung: -	
Prof. Dr. med. Melter, Michael	MILUPA Nutricia GMBH	Mirum	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Lebererkrankungen und Lebertransplantation bei Kindern und Jugendlichen , Klinische Tätigkeit: Lebererkrankungen und Lebertransplantation bei Kindern/Jugendlichen , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Nutripäd Ernährungskurs der GPGE Sonographiekurs der GPGE	**Moderat** Themenbezug Advisory Board: Mirum Pharmaceuticals Inc. → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 Konsequenz Enthaltung bei Empfehlung 7.9
Prof. Dr. med. Merle, Uta	Nein	CytoSorbent Europe GmbH, Gilead, Gilead, CSL Behring, Boehringer Ingelheim, CSL Behring, GSK, Boehringer Ingelheim	Falk, Gilead, Gilead, Falk, Biotest , Falk, Gilead, Falk, Falk, Univar, Gilead, GSK, Boehringer Ingelheim, Ipsen, Cytosorb, Falk	Nein	Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg	Nein	Mitglied: Vorstandsmitglied des Ärzte- und Ärztinnenverband Long COVID, Wissenschaftliche Tätigkeit: Morbus Wilson, Hämochromatose, COVID-19, Long-COVID Keine Zugehörigkeit zu besonderen "Schulen", Klinische Tätigkeit:	**Gering** Themenbezug Vortrags- & Schulungstätigkeit: Dr. Falk Pharma GmbH, Ipsen S.A. (inkl. Albireo Pharma) → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3

	Berater-/ Gutachtert ätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft-lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz	Indirekte Interessen	Bewertung
							Hepatologie gesamt, LTX, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Mitglied der Wissenschaftlichen Leitung des DGVS-Zertifikats Hepatologie	<u>Konsequenz</u> Keine Konsequenz bei der Abstimmung
Dr. Muche, Marion	Nein	Nein	DGVS CED Seminar	Nein	Hepatitis C Register , PBC Register	Nein	Mitglied: DGVS, Wissenschaftliche Tätigkeit: Hepatologie, Klinische Tätigkeit: Hepatologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Charité- universitäre Lehre	**Keine**
Dr. med Mundlos, Christine	Nein	Scientific Advisory Board GHGA, Beirat "Modellvorhaben zur umfassenden Diagnostik u. Therapiefindung mittels WGS bei seltenen und onkologischen Erkrankungen" BfArM	WeKonect GmbH, Medizinischer Dienst Bund, Pfizer/Springer Medizin, BMG Projekt ESE-Best, Medizinischer Dienst Bund, Pfizer, Springer Medizin, FTI, Medizinischer Dienst Bund, Medizinischer Dienst Bund, Gesundheitsf	Nein	Krankenkassen (div.), Aktion Mensch, Innovationsfonds, GSUB, Eva Luise und Horst Köhler Stiftung, GenomDE (BMG), JARDIN (BMG), BMBF-Forschungsverbünde für Seltene Erkrankungen, Innofonds	Nein	Mitglied: DGKJ e.V. Kommission für Seltene Erkrankungen, Mitglied: Kommission 'Förderung der Krebs-Selbsthilfeorganisationen ' der Deutschen Krebshilfe, Mitglied: Think Tank Eva Luise und Horst Köhler Stiftung, Mitglied: Forum Gesundheitsforschung (BMBF), Mitglied: Alliance for Rare (Eva Luise und Horst Köhler Stiftung), Mitglied: Wissenschaftlicher Beirat vom Nationalen	**Keine**

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz	Indirekte Interessen	Bewertung
			orum Leipzig, Medizinischer Dienst Bund, Österreichische Gesellschaft für Humangenetik, Philips, Bio Deutschland, Kyowa Kirin, Alexion				Register für Seltene Erkrankungen (NARSE) (E.L. und H. Köhler Stiftung und BIH), Mitglied: NAMSE-Netz e.V., Mitglied: BfArM AG „OLU“, Mitglied: Zertifizierungskommission Zentren für Seltene Erkrankungen (organisiert durch NAMSE-Netz e.V. und Clarcert), Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Seltene Erkrankungen (organisiert durch die A-ZSE), Mitglied: Netzwerk der BMBF-Forschungsverbünde für Seltene Erkrankungen, Wissenschaftliche Tätigkeit: ICD-11 Einführung in Deutschland: Gemeinsam die Chance nutzen June 2024 Das Gesundheitswesen DOI:10.1055/a-2342-4453	
Prof. Dr. med. Pecks, Ulrich	Landgerichte der BRD	Fa. Norgine	Fa. Norgine, Fa. Pfizer	Nein	Krumme-Stiftung, Land Schleswig-Holstein, Deutsche Diabetes-Stiftung,	Nein	Mitglied: DGGG, AGG, DGPM, DGPGM, DEGUM, andere Berufsverbände oder Fachgesellschaften auf	**Keine**

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz	Indirekte Interessen	Bewertung
					Data4Life, Hasso Plattner-Stiftung, Geisenhof-Stiftung		dem Gebiet der Gynäkologie und Geburtshilfe sowie Perinatologie., Wissenschaftliche Tätigkeit: COVID-19, Präeklampsie, HELLP, AFLP, SChwangerschaftscholestase, materno-fetaler Metabolismus, Hebammenwissenschaft, Klinische Tätigkeit: Geburtsmedizin, Pränataldiagnostik und Beckenbodenchirurgie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Beteiligung an diversen Fortbildungen; Keine Beteiligung an Instituten.	
Dr. Peiseler, Moritz	Nein	Nein	IPSEN Pharma, Falk Pharma	TerraFirma	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Immunologie, Hepatologie, Klinische Tätigkeit: Hepatologie	**Gering** <u>Themenbezug</u> Vortrags- & Schulungstätigkeit: Dr. Falk Pharma GmbH, Ipsen S.A. (inkl. Albireo Pharma) → Präparate & Indikationsgebiete

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz	Indirekte Interessen	Bewertung
								s. Kapitel 3.3 <u>Konsequenz</u> Keine Konsequenz bei der Abstimmung
PD Dr. med. Pfister, Eva	nein	Albireo/Ipsen, Mirum	Mirum	Nein	Mirum, Albireo/Ipsen, Alexion	nein	Mitglied: Mitglied in GPGE, ESPGHAN, EASL, Degum, DGKJ, Atemwegsliga, Wissenschaftliche Tätigkeit: Päd. Hepatologie, Genetik, Lebertransplantation, Publikationen siehe pubmed, Coautorin der Leitlinie S2k neo Cholestase der GPGE, sowie AWMF LL DGVS LeiSeLebr und HCV, Klinische Tätigkeit: Päd. Hepatologie und Lebertransplantation, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Habilitation und Teil des Lehrkörpers der MHH, damit laufend Aus- und Weiterbildung sowie Lehrtätigkeit, Vorlesungen etc. , Persönliche Beziehung: nein	**Moderat** <u>Themenbezug</u> Advisory Board: Mirum Pharmaceuticals Inc., IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma) → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 <u>Konsequenz</u> Enthaltung bei Empfehlung 7.9

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz	Indirekte Interessen	Bewertung
Dr. Rezvani, Milad	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	**Keine**
PD Dr. med. Rodeck, Burkhard	Nein	Nein	Nestle GmbH, Forum für Medizinische Fortbildung GmbH	Springer-Verlag, Elsevier-Verlag	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin / Generalsekretär, Wissenschaftliche Tätigkeit: Gesundheitspolitik Themen aus der Kinder-Gastroenterologie, Klinische Tätigkeit: Kinder-Gastroenterologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: wissenschaftlicher Leiter Forum für Medizinische Fortbildung (FOMF)	**Keine**
Prof. Sarrazin, Christoph	Nein	Shire/Takeda	Falk, Shire/Takeda, Gilead, Ipsen	Nein	Mirum Pharmaceuticals	Nein	Mitglied: DGVS, DGIM, EASL, Deutsche Leberhilfe, Deutsche Leberstiftung	**Gering** <u>Themenbezug</u> Vortrags- & Schulungstätigkeit: Dr. Falk Pharma GmbH, Ipsen S.A. (inkl. Albireo Pharma) Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien:

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz	Indirekte Interessen	Bewertung
								Mirum Pharmaceuticals Inc. → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 <u>Konsequenz</u> Keine Konsequenz bei der Abstimmung
Prof. Dr. Schirmacher, Peter	Incyte	BRIS, Eisai, Incyte, Janssen	Incyte	keine	Incyte	keine	Mitglied: DGP, ESP, IAP, DLS, AASL, EASL, GASL, ILCA, EACR, AACR, DKG, DKTK, ZPM/DNPM, Wissenschaftliche Tätigkeit: Diagnose und Pathologie hepatobiliärer Tumore Pathogeneseforschung hepatobiliäre Tumore, Klinische Tätigkeit: Pathologie und Molekularpathologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Nachwuchsakademien der DGP (seit 2012, Gründer) Nachwuchsakademie der ESP(ESPA, seit 2020, Gründer) EASL School of	**Keine**

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz	Indirekte Interessen	Bewertung
							Pathology (2021 etc.), Persönliche Beziehung: keine	
Prof. Dr. Schnitzbauer, Andreas Anton	Cytosorbents	Chiesi	keine	keine	keine	keine	Mitglied: DTG, DGAV, ESOT, EAHPBA, IHPBA, Wissenschaftliche Tätigkeit: Regenerative Leberchirurgie Digitalisierung in der Chirurgie, Prähabilitation ACLF, Klinische Tätigkeit: Leberchirurgie, onkologische Chirurgie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	**Keine**
Prof. Dr. med. Schramm, Christoph	Galapagos, PLIANT, Chemomab, Agomab, Amgen	Nein	Falk	Novartis, Pliant	Moonlake	Nein	Mitglied: DGVS, IPSCSG, IAIHG, EASL, AASLD, DGIM, Mitglied: ERN RARE LIVER, Wissenschaftliche Tätigkeit: autoimmune Lebererkrankungen und Mechanismen der Immunregulation, Klinische Tätigkeit: Hepatologie und Seltene Erkrankungen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Kursus der Klinischen Hepatologie	**Gering** <u>Themenbezug</u> Vortrags- & Schulungstätigkeit: Dr. Falk Pharma GmbH → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 <u>Konsequenz</u> Keine Konsequenz bei der Abstimmung

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz	Indirekte Interessen	Bewertung
							Hamburg	
PD Dr. Schulz-Jürgensen, Sebastian	Nein	MIRUM, IPSEN	MIRUM	Nein	MIRU/IPSEN	Nein	Mitglied: GPGE Mitglied, Klinische Tätigkeit: Pädiatrische Hepatologie	**Moderat** <u>Themenbezug</u> Advisory Board: Mirum Pharmaceuticals Inc., IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma) Vortrags- & Schulungstätigkeit: Mirum Pharmaceuticals Inc. → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 <u>Konsequenz</u> Enthaltung bei Empfehlung 7.9
PD Dr. Sebode, Marcial	keine	keine	Falk	keine	keine	keine	Mitglied: Mitgliedschaften in DGVS, DGIM, DTG, EASL. Stellvertretender Koordinator von ERN RARE-LIVER AIH Arbeitsgruppenleiter von ERN RARE-LIVER	**Gering** <u>Themenbezug</u> Vortrags- oder Schulungstätigkeit: Dr. Falk Pharma GmbH → Präparate &

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz	Indirekte Interessen	Bewertung
							Sekretär der IAIHG , Wissenschaftliche Tätigkeit: Autoimmune Lebererkrankungen, Klinische Tätigkeit: Autoimmune und seltene Lebererkrankungen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 Konsequenz Keine Konsequenz bei der Abstimmung
Dr. med. Dr. rer. nat. Slavetinsky, Christoph	Nein	Nein	Nein	Nein	ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition)	Nein	Mitglied: ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition), Mitglied: DGKCH (Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie), Mitglied: DGKJ (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin), Mitglied: ERN RARE LIVER - Biliary Atresia working group, Wissenschaftliche Tätigkeit: Grundlagenforschung zur Gallengangsatresie und anderen pädiatrischen Cholestaseerkrankungen	**Keine**

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz	Indirekte Interessen	Bewertung
							und pädiatrischen Lebertumoren. Klinische Forschung zur hepatobiliären Chirurgie und Onkochirurgie im Kindesalter., Klinische Tätigkeit: Hepatobiliäre Chirurgie im Kindesalter; Pädiatrische Onkochirurgie , Klinische Tätigkeit: Gesamtes Spektrum des Fachbereichs Kinderchirurgie	
Dr. Stalke, Amelie	Nein, Nein	Nein	Nein	Nein	Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Nein	Nein	Mitglied: Mitglied der Gesellschaft für Humangenetik (GfH), Mandatsträgerin der Leitlinie Genetische Cholestase-Syndrome” (DGVS) und Morbus Wilson (DGN), Mitglied: Mitglied der European Society of Human Genetics (ESHG), bisher keine aktive Rolle, Mitglied: Mitglied der European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), bisher keine aktive Rolle, Wissenschaftliche	**Keine**

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz	Indirekte Interessen	Bewertung
							Tätigkeit: Molekulargenetik und funktionelle Analysen im Bereich der pädiatrische Hepatopathien (insbesondere Morbus Wilson, Alagille Syndrom, PFIC)	
Dr. Steubesand, Nadine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	Mitglied: Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin, Wissenschaftliche Tätigkeit: keine , Klinische Tätigkeit: keine , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	**Keine**
Prof. Dr. med. Strassburg, Christian P.	Nein	Eisei, Astra-Zeneca, Astellas, Chiesi	falk foundation, , Intercept, MSD, Gilead, Bristol-Myers Squibb, Abbvie, MSD, Norgine, Tillots Pharma, Eisai, Janssen, Falk Foundation	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Transplantationsgesellschaft/seit 2019 Präsident bis 2022, Past President StäKO (Federführender AG Leber), Wissenschaftliche Tätigkeit: Hepatologie, Klinische Tätigkeit: Gastroenterologie und Hepatologie, Tranplantationsmedizin	**Gering** <u>Themenbezug</u> Vortrags- oder Schulungstätigkeit: Dr. Falk Pharma GmbH, Intercept Pharma/Advanz → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 <u>Konsequenz</u> Keine Konsequenz

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz	Indirekte Interessen	Bewertung
								bei der Abstimmung
Sturm, Ekkehard	Albireo/ Ipsen, Mirum	Bundesärztekammer	Nein	Nein	Albireo/ IPSEN	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=sturm+ekkehard=pubdate Schwerpunkte: Therapie seltener Lebererkrankungen, Leberversagen und -transplantation bei Kindern, Klinische Tätigkeit: Therapie seltener Lebererkrankungen, Leberversagen und -transplantation bei Kindern, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Leiter Weiterbildung im Schwerpunkt Kindergastroenterologie, Transplantationsmedizin	**Moderat** Themenbezug Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: Mirum Pharmaceuticals Inc., IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma) → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 Konsequenz Enthaltung bei Empfehlung 7.9
Prof. Tacke, Frank	Madrigal	Boehringer, Gilead, Ipsen, GSK, CSL Behring, Novo Nordisk, MSD, Sanofi, Mirum	Falk, Abbvie, Catalyst, Medscape, Doctorflix, Esanum	Nein	AstraZeneca, MSD, Agomab	Nein	Mitglied: Co-Herausgeber Journal of Hepatology, Wissenschaftliche Tätigkeit: Mitarbeit in einer Publikation, die durch einen Medical Writer (welcher von	**Moderat** Themenbezug Advisory Board: Mirum Pharmaceuticals Inc., IPSEN S.A. (inkl. Albireo

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz	Indirekte Interessen	Bewertung
							Madrigal bezahlt wurde) unterstützt wurde; keine eigenes Honorar für diese Tätigkeit / Mitarbeit erhalten, Wissenschaftliche Tätigkeit: Sprecher des Transregio-Sonderforschungsbereichs 412 zur MASLD	Pharma) → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 Konsequenz Enthaltung bei Empfehlung 7.9
Prof. Dr. med. Wildhaber, Babara	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	**Keine**
van Thiel, Ingo	AstraZeneca, Ipsen	Albireo, Boehringer-Ingelheim, Albireo, Roche, GSK, Ipsen, GSK, Ipsen, AstraZeneca, Ipsen, Ipsen, Gilead, NovoNordisk/GLG, Madrigal, GlaxoSmithKline	Gilead, Gilead, Ipsen, Ipsen	Nein	Nein	Nein	Nein	**Moderat** Themenbezug Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma) Advisory Board: IPSEN S.A. (inkl. Albireo Pharma) → Präparate & Indikationsgebiete s. Kapitel 3.3 Konsequenz Enthaltung bei

	Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz	Indirekte Interessen	Bewertung
								Empfehlung 7.9