

Vorträge

V-1 AGR2-Defizienz führt zu lokalisationspezifischen Veränderungen von gastrointestinalen Epithelzellpopulationen und gestörter Epithelzeldifferenzierung

A. Azabdaftari¹, A. Al-Shaibi^{1,2}, T. Thomas^{1,3}, A. Jainarayanan⁴, M. Capitani¹, C. Pearson⁴, C. Rich-Griffin⁵, J. Johnson⁴, C. Dendrou⁵, B. Lo², H. Uhlig^{1,6}

¹ Einheit für Translationale Gastroenterologie, John Radcliffe Hospital, Universität Oxford, Großbritannien; ² Research Branch, Sidra Medicine, Doha, Katar; ³ NIHR Oxford Biomedizinisches Forschungszentrum, Oxford, Großbritannien; ⁴ Kennedy Institut für Rheumatologie, Universität Oxford, Großbritannien; ⁵ Wellcome Centre für Humangenetik, Universität Oxford, Großbritannien; ⁶ Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Oxford, Großbritannien

Einleitung: Die gastrointestinalen Epithelzellen bilden eine Barriere zwischen dem Wirt und der Umwelt. Endoplasmatisches Retikulum(ER)-Stress wird in Zellen durch eine Ansammlung von fehlgefalteten Proteinen verursacht und steht mit einer Schädigung der epithelialen Barriere und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) in Zusammenhang [1, 2]. Anterior Gradient 2 (AGR2) ist eine Protein-Disulfid-Isomerase, die für die Faltung von Proteinen und die ER-Homöostase erforderlich ist. Mutationen in AGR2, die zu einem Funktionsverlust führen, verursachen bei Kindern kongenitale Diarrhö und Wachstumsstörungen und sind eine monogene Ursache für CED, einhergehend mit einer Reduktion von Mukus und Becherzellen sowie mit Veränderungen in der epithelialen Zelldifferenzierung [3]. Das Ziel dieses Projektes ist es, die funktionellen Mechanismen zu verstehen, die zur Darmentzündung und veränderten epithelialen Zelldifferenzierung bei AGR2-defizienten Patienten führen.

Methodik: Wir verwenden gastrische und intestinale Epithel-Organoid-Modelle zusammen mit Einzelzell-RNA-Sequenzierung aus gastrischen und intestinalen Biopsien und Organoiden, um die Rolle von AGR2 im Epithel auf Gen- und Proteinexpressions-ebene mithilfe von qPCR, Durchflusszytometrie und Konfokalmikroskopie zu untersuchen. Ein mikrofluidisches Organ-Chip-System dient zur funktionellen Untersuchung der intestinalen Epithel- und Mukusbarriere, die mithilfe von fluoreszenzmarkierten Tracern und Immunfluoreszenzmikroskopie bewertet werden.

Resultate: Die Einzelzell-Transkriptom-Analysen zeigen Veränderungen der gastrointestinalen Epithelzellpopulationen bei AGR2-defizienten Patienten. Im Antrum führt die AGR2-Defizienz zu einer Schädigung der Epithelzellentwicklung und ist mit einer Fehldifferenzierung von Antrum-Epithel in metaplastische Enterozyten mit einem krebbsähnlichen Transkriptionsmuster assoziiert. Im Kolon weisen Patienten eine Fehlfaltung von MUC2 auf, die zu erhöhtem ER-Stress und einer starken Reduktion von gefaltetem MUC2 in Becherzellen führt. Dies ist mit einer gestörten Epithel- und Mukusbarrierefunktion verbunden. Wir fanden ebenfalls erhöhten ER-Stress in Becherzellen von Patienten mit Colitis ulcerosa.

Schlussfolgerungen: Das funktionelle Verständnis dieser seltenen genetischen Erkrankung einer AGR2-Defizienz dient als Modell, in dem eine gestörte Mukusbarriere und ER-Stress einer Darmentzündung zugrunde liegen. Darüber hinaus trägt diese

Erkrankung zu unserem Verständnis der Entwicklung von präkanzerösen metaplastischen Veränderungen im Magen bei.

Literatur

1. Kaser A et al. XBP1 links ER stress to intestinal inflammation and confers genetic risk for human inflammatory bowel disease. *Cell*. 2008;134(5):743-56
2. Zhang HS et al. The endoplasmic reticulum stress sensor IRE1alpha in intestinal epithelial cells is essential for protecting against colitis. *J Biol Chem*. 2015;290(24):15327-36
3. Al-Shaibi AA et al. Human AGR2 deficiency causes mucus barrier dysfunction and infantile inflammatory bowel disease. *Cell Mol Gastroenterology Hepatology*. 2021;12(5):1809-30

V-2 Bi-allelic variants in tetratricopeptide repeat domain 26 (TTC26) cause severe progressive neonatal cholestasis

I. J. Broekaert¹, N. A. Almontashiri², H.-S. Daimagüler³, M. K.-H. Auth⁴, U. Drebbler⁵, H. A. Baba⁷, S. Cirak⁶

¹ Paediatric Gastroenterology, University of Cologne; ² Center for Genetics and Inherited Diseases, Taibah University, Almadinah Almunwarah, Saudi-Arabia; ³ Center for Molecular Medicine, University of Cologne; ⁴ Alder Hey Children's NHS Foundation Trust, University of Liverpool, Great Britain; ⁵ Institute of Pathology, University of Cologne; ⁶ Paediatric Neurology, University of Ulm; ⁷ Institute of Pathology, University of Essen

Introduction: Severe neonatal cholestasis, caused by bi-allelic variants in Tetratricopeptide Repeat Domain 26 (TTC26), has been recently described in a ciliopathy syndrome.

Methods: We performed whole genome (WGS) and exome (WES) sequencing and classified variants based on American College of Medical Genetics (ACMG) standards.

Results: We describe two novel bi-allelic variants in TTC26 in six children from two families with fully penetrant severe neonatal cholestasis with or without involvement of heart and brain, facial dysmorphism and polydactyly.

Conclusion: TTC26 variants are associated with severe neonatal cholestasis with or without syndromic features. It is recommended to include screening for TTC26 variants in the genetic work-up for syndromic and non-syndromic neonatal cholestasis.

V-3 Wirkung von Dupilumab auf die klinischen, symptomatischen, histologischen und endoskopischen Merkmale der EoE über bis zu 24 Wochen: gepoolte Ergebnisse aus Teil A und Teil B der Phase-III-Studie LIBERTY EoE TREET

A. Hoerning¹, E. S. Dellon², M. E. Rothenberg³, A. J. Bredenoord⁴, A. J. Lucendo⁵, I. Hirano⁶, X. Sun⁷, L. Glotfelty⁸, B. Beazley⁷

¹ Lehrstuhl für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie, Endoskopie, Universitätsklinikum Erlangen; ² Medizinische Fakultät, Universität North Carolina, Chapel Hill, USA; ³ Cincinnati Children's Hospital Medical Center and University of Cincinnati College of Medicine, USA; ⁴ Amsterdam University Medical Center, Niederlande; ⁵ Hospital General de Tomelloso, Spanien; ⁶ Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, USA; ⁷ Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, USA; ⁸ Sanofi, Cambridge, USA

Einleitung: Die eosinophile Ösophagitis (EoE) ist eine chronische, fortschreitende Typ-2-Inflammation der Speiseröhre. Dupilumab, ein humaner monoklonaler Antikörper (mAb), blockiert die gemeinsame Rezeptorkomponente für IL-4 und IL-13, die Schlüsselmediatoren für Typ-2-Inflammation. Diese Arbeit stellt die gepoolten Ergebnisse aus Teil A und Teil B der LIBERTY-EoE-TREET-Studie vor, der randomisierten placebokontrollierten Phase-III-Studie (NCT03633617), die die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab 300 mg in einer wöchentlichen Dosierung (QW) versus Placebo bei Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren mit EoE bewertet.

Methodik: Erwachsene und jugendliche Patienten wurden 1:1 auf eine wöchentliche Dosis Dupilumab (n = 122) oder Placebo (n = 118) randomisiert. Endpunkte in Woche 24 waren: Anteil Patienten, die eine maximale Eosinophilenzahl von ≤ 6 /hochauflösendem Gesichtsfeld (HPF) erreichen; absolute und prozentuale Veränderung des DSQ-Scores (Dysphagie-Symptom-Fragebogen); prozentuale Veränderung der maximalen Eosinophilenzahl; absolute Veränderung des EoE-Schweregrads und Ausmaß gemäß Histologie-Scoring-System (HSS) und des endoskopischen EoE-Referenzwerts (EREFs); Anteil Patienten, die eine maximale Eosinophilenzahl von < 15 /HPF erreichen. *p*-Werte sind nominal.

Resultate: Die Baseline-Merkmale waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Mehr Patienten unter Dupilumab versus Placebo erreichten eine maximale Eosinophilenzahl von ≤ 6 Eos/HPF (59,0% vs. 5,9%; $p < 0,0001$) und < 15 Eos/HPF (77,0% vs. 7,6%). Dupilumab versus Placebo führte zu einer größeren absoluten (LS Mittelwert $-23,2$ vs. $-12,7$; LS mittlere Differenz [95%-KI] $-10,5$ [-14,5; $-6,6$]; $p < 0,0001$) und prozentualen ($-65,5$ vs. $-38,3$ %; $-27,3$ [-38,2; $-16,2$]; $p < 0,0001$) Veränderung des DSQ-Scores. Dupilumab versus Placebo führte zu einer größeren prozentualen Veränderung der maximalen Eosinophilenzahl ($-80,1$ % vs. $1,5$ %; $-81,7$ [-96,2; $-67,1$]) und einer größeren absoluten Veränderung des HSS-Schweregrads ($-0,82$ vs. $-0,1$; $-0,71$ [-0,81; $-0,62$]), des HSS-Ausmaßes ($-0,79$ vs. $-0,09$; $-0,70$ [-0,79; $-0,61$]) und des EREFs-Summscores ($-3,95$ vs. $-0,41$; $-3,54$ [-4,27; $-2,81$]); alle $p < 0,0001$. Dupilumab wurde im Allgemeinen gut vertragen. Die häufigsten für Dupilumab/Placebo berichteten behandlungsbezogenen Nebenwirkungen (TEAE) waren Reaktionen an der Injektionsstelle (37,5/33,3%), ein Erythem an der Injektionsstelle (9,8/12,8%), eine Schwellung an der Injektionsstelle (12,3/2,6%) und Kopfschmerzen (6,6/11,1%).

Schlussfolgerungen: Die gepoolten Daten aus Teil A und Teil B der LIBERTY-EoE-TREET-Studie zeigen, dass Dupilumab 300 mg QW die klinischen, symptomatischen, histologischen und endoskopischen Merkmale der EoE verbesserte und allgemein gut vertragen wurde.

V-4 Proaktive und reaktive Modulation der Infliximabtherapie bei Kindern und Jugendlichen mit einer CED – retrospektive Datenanalyse eines Patientenkollektives*

T. Hölscher¹, R. Denz², M. Tokic², J. DeLaffolie³, A. Schmidt-Choudhury¹

*Die Daten wurden im Rahmen eines Dissertationsprojektes von T. Hölscher erhoben, ein positives Votum der Ethikkommission der RUB Bochum liegt vor.

¹ Pädiatrische Gastroenterologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ruhr-Universität Bochum; ² Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Ruhr-Universität Bochum; ³ Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen

Einleitung: Die Infliximab(IFX)-Therapie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen CED im Kindes- und Jugendalter erfolgt meist zunächst mit einer definierten Dosis (5 mg/kg KG) in Abständen von zwei, sechs und danach alle acht Wochen. In der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Ruhr-Universität Bochum wurden seit 2007 bei allen Patient*innen mit CED, die über einen längeren Zeitraum IFX erhielten, Talspiegel sowie Anti-Drug-Antikörperkonzentrationen bestimmt. Die Nutzung dieser Informationen für die Therapieanpassung (proaktives vs. reaktives therapeutisches Drug Monitoring [TDM]) wird kontrovers diskutiert. In dieser Studie sollen beide Strategien hinsichtlich der Wirkung auf Medikamentenspiegel und Entzündungsaktivität verglichen und relevante Einflussfaktoren identifiziert werden.

Methodik: In von 2007 bis 2022 verfügbaren Datensätzen von Patient*innen mit CED unter IFX-Therapie wurden Alter und Geschlecht bei Diagnosestellung, IFX- und Antikörperspiegel (MVZ Oldenburg), PCDAI/PUCAI und Calprotectin zu Beginn und im Verlauf untersucht. Jenseits der Induktionsperiode wurde eine Therapieanpassung von Dosis/Intervall bei Patient*innen in Remission als proaktives TDM und eine Anpassung bei entzündlicher Aktivität als reaktiv definiert. Zusätzlich zur Anwendung deskriptiver Statistik für die Auswertung der erhobenen Parameter wurden Assoziationen zwischen Dosis und Intervallanpassungen und der Differenz des folgenden und aktuellen IFX-Spiegels bestimmt, zusätzlich zu Assoziationen mit entzündlicher Aktivität am Folgetermin (Aktivitätsindex = AI, fäkales Calprotectin).

Resultate: Analysiert werden konnten komplette Datensätze von 25 Patient*innen mit Morbus Crohn (MC) im Alter von fünf bis 17 Jahren (14 m, 13 w) bei IFX-Therapiebeginn sowie von 13 Patient*innen mit Colitis ulcerosa (CU) im Alter von 6 bis 17 Jahren (6 m, 7 w). Verfügbar waren von 25 Patient*innen mit MC insgesamt 351 IFX-Biologika- und -Antikörperspiegel sowie 590 PCDAI-Werte. Von 13 CU-Patient*innen konnten 87 IFX-Biologika- und -Antikörperspiegel und 284 PUCAI-Werte analysiert werden. Insgesamt lagen zusätzlich 425 Calprotectinwerte vor.

In 146 Fällen wurden Dosis und oder Therapieintervall geändert, 122-mal zeigte sich beim Folgetermin eine inaktive/gering aktive Erkrankung, sechsmal eine weiter relevante Aktivität (PCDAI 72/1, CU 52/5), für die restlichen Fälle konnte der AI beim Folgetermin nicht berechnet werden. In einem gemischt-linearen Modell zur Änderung des AI am nächsten und übernächsten Termin zeigte sich kein statistisch signifikanter Einfluss der Änderung von Dosis/Intervall auf PCDAI und PUCAI. Ein ähnliches Modell zeigte einen signifikant negativen Zusammenhang zwischen der Dosis mg/kg und dem Calprotectin bei der nächsten Visite sowie einen positiven Effekt auf den Talspiegel (Regressionskoeffizient 0,88; $p < 0,0001$). Bei 36 Dosis-/Intervalländerungen bestand zum Zeitpunkt der Änderung relevante Krankheitsaktivität (reaktives TDM), bei 97 keine (proaktives TDM), bei 13 fehlten Parameter der Aktivitätsbestimmung. In 66,67% der Fälle, bei denen eine reaktive Dosis-/Intervallanpassung durchgeführt wur-

de, bestand in der darauffolgenden Visite weiterhin eine relevante Krankheitsaktivität. Dies war nur bei 8,25 % der Visiten, in denen eine proaktive Intervention erfolgte, der Fall. Komplexere Berechnungen mit Adjustierung für Confounder werden auf der Tagung präsentiert.

Schlussfolgerungen: An einer kleinen definierten Kohorte von mit IFX behandelten CED-Patient*innen wurde der Einfluss sowohl pro- als auch reaktiver Therapiemodifikationen herausgearbeitet. Die sich hieraus ergebenden Zusammenhänge (bzgl. Steigerung der Dosis in mg/kg KG oder Verkürzung von Therapieintervallen bezogen auf erreichte Zielspiegel) und identifizierte Einflussfaktoren könnten zunächst für eine Analyse vorhandener Daten (CEDATA-Register) angewendet werden. Ein hieraus weiterentwickeltes Vorhersagemodell sollte prospektiv validiert werden, um Behandlungsteams ein Werkzeug zur gezielten Therapiesteuerung (treat-to-target) zur Verfügung zu stellen.

V-5 Remissionsinduktion durch PPI bei pädiatrischer eosinophiler Ösophagitis hinterlässt ein persistierendes, mukosales T-Zell-Infiltrat in der multiparametrischen Immunfluoreszenz

H. Hölz¹, S. Bühler¹, A. Jurk¹, M.-L. Frank¹, A. Hering², E. Lurz¹, M. S. Hajji³, S. Koletzko⁴, S. Müller⁵, K. Steiger², T. Schwerdt¹

¹ Abteilung für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie & Ernährung, Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München; ² Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie, Vergleichende experimentelle Pathologie, TUM School of Medicine, Technische Universität München; ³ Bereich Kindergastroenterologie, Erkrankungen von Magen-Darm-Leber, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderklinik Schwabing, München; ⁴ Department of Pediatrics, Gastroenterology and Nutrition, School of Medicine Collegium Medicum, University of Warmia and Mazury, Olsztyn, Polen; ⁵ Pathologisches Institut, Ludwig-Maximilians-Universität München

Einleitung: Die eosinophile Ösophagitis (EoE) ist durch die Infiltration von eosinophilen Granulozyten definiert, jedoch tragen auch andere Zelltypen, wie Mastzellen und T-Zellen, zur Speiseröhrentzündung bei. Derzeit werden Patienten mit EoE Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI), Eliminationsdiäten (ED) oder topische Steroide (TS) als Erstlinientherapie angeboten [1, 2]. Trotz einer histologischen Remission, die anhand der Eosinophilenzahl im Gewebe definiert wird, können die Patienten anhaltende Symptome haben. Daher haben wir das Kompartiment der verbleibenden Immunzellen bei PPI-induzierter Remission untersucht und dieses mit der TS-induzierten Remission verglichen.

Methodik: Klinische Daten und Biopsien wurden longitudinal von zehn pädiatrischen EoE-Patienten bei Erstdiagnose und bei bis zu vier Nachuntersuchungen erhoben und untersucht. Als Kontrollen wurden zehn Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD) und zehn Patienten mit funktionellen Beschwerden („functional disorders“, FD) verwendet. Aktive EoE wurde definiert als ≥ 15 Eosinophile/hochauflösendes Gesichtsfeld („high power field“, hpf) und Remission als < 5 Eosinophile/hpf.

Die Expression von eosinophiler Peroxidase (EPX), Mastzelltryptase (MCT), CD3-, CD8- und FoxP3-exprimierenden T-Zellen wurde durch Multiplex-Immunfluoreszenz mit dem OPAL

7-Color Automation IHC Kit (Akoya) bestimmt. Anschließend erfolgten eine Bilderfassung (Vectra Polaris) und eine quantitative und räumliche Analyse (QuPath-Software). Die statistische Analyse erfolgte mittels einseitigem ANOVA-Test mit Dunn's Test für Mehrfachvergleiche (Signifikanzniveau $p < 0,05$; GraphPad Prism Version 9.5).

Resultate: Insgesamt wurden von den zehn EoE-Patienten 69 Biopsien (proximaler und distaler Ösophagus) aus 35 Endoskopien (24 aktive EoE, 11 Remission) untersucht: zehn bei Diagnose, 15 nach PPI, fünf nach ED, drei nach TS und zwei ohne Behandlung. Die Infiltration von Eosinophilen, Mastzellen und CD3⁺-T-Zellen war bei aktiver EoE signifikant höher als bei EoE in Remission, GERD und FD (Remission: EPX $p < 0,0001$, MCT $p = 0,0006$, CD3⁺ $p = 0,0009$). Der Vergleich des Zellinfiltrats in Biopsien von Patienten mit EoE in Remission zeigte signifikante Unterschiede zwischen PPI- und TS-Behandlung für die folgenden Zelltypen: CD3⁺-Zellen ($p < 0,0001$), CD8⁺-Zellen ($p = 0,0206$), CD3⁺CD8⁻-Zellen ($p = 0,0001$) und FoxP3⁺-Zellen ($p = 0,0358$). Die Zahl der T-Zellen blieb in der PPI-induzierten Remission signifikant höher als in der TS-induzierten Remission. Das CD3⁺-T-Zell-Infiltrat bei TS-induzierter Remission unterschied sich nicht von FD (CD3⁺ $p = 0,078$). Räumliche Analysen zeigten einen geringeren Abstand von CD3⁺CD8⁻-T-Zellen zur luminalen Oberfläche ($p < 0,001$) und zu CD8⁺-T-Zellen ($p < 0,001$) in PPI-Remission im Vergleich zu TS-Remission.

Schlussfolgerungen: Die PPI-induzierte histologische Remission ist im Gegensatz zur TS-induzierten Remission mit einem persistierenden T-Zell-Infiltrat in der ösophagealen Schleimhaut verbunden. Unsere Ergebnisse stellen PPI als gleichwertige Empfehlung zu ED und TS als Erstlinienbehandlung für pädiatrische EoE-Patienten infrage.

Literatur

1. Lucendo AJ et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J.* 2017;5(3):335-58
2. Hirano I et al. AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters clinical guidelines for the management of eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(5):416-23

V-6 Tolerability, safety and immunogenicity of mumps, measles, rubella vaccination in immunosuppressed children with inflammatory bowel disease, or after liver transplantation: an observational study

A. Keutler¹, E. Lainka², S. Kathemann³, C. Hudert³, P. Bufler³, M. Prelog⁴, G. R. Almanzar⁴, S. Hick⁴, L. Wölflle¹, F. Späth⁵, T. Mertens⁶, C. Posovszky^{1,7}

¹ Department of Paediatric and Adolescent Medicine, University Medical Center Ulm; ² Children's Hospital II, University Medical Center Essen; ³ Department of Paediatric Gastroenterology, Nephrology and Metabolic Diseases, Charité University Medicine Berlin; ⁴ Paediatric Rheumatology/Special Immunology, Department of Paediatrics, University Hospital Wuerzburg; ⁵ Paediatric Rheumatology, University Children's Hospital Hamburg-Eppendorf; ⁶ Institute of Virology, University Medical Center Ulm; ⁷ Paediatric Gastroenterology and Nutrition, University Children's Hospital Zurich, Switzerland

Introduction: Children with inflammatory bowel disease (IBD), and after liver transplantation (LTX) receiving immunosuppressive therapy (IST) are at risk for severe infections including vaccine-preventable diseases. Safety of live vaccination is questioned in those children. The objective was to monitor the efficacy and safety of vaccination against mumps, measles, rubella (MMR) in children under IST. A checklist was established to assess immune responsiveness prior to and after immunization and to monitor safety.

Methods: In this prospective multicentre observational study (DRKS00014569) 23 patients under immunosuppressive therapy with insufficient MMR-vaccination status were included after informed consent. Vaccination with MMR vaccine Priorix® was performed after individual review and risk-benefit assessment using a checklist. This checklist categorizes immunosuppression, defines limits for leukocytes, lymphocytes and CD4⁺-T-cell counts, IgG and IgM levels, requires detectable T-cell activity in the positive control of a tuberculosis Interferon- γ release assay (IGRA) and stable IST in the last three months without signs of underlying disease activity. During follow-up, measles-IgG titers (ELISA) were determined and adverse effects were recorded by means of a standardized questionnaire.

Results: In one case, there was a sufficient measles-IgG antibody titer despite the lack of vaccination, another eight cases could not receive a vaccination for medical or other reasons. 14 patients (5 IBD, 9 LTX) received 22 vaccinations with MMR. At the time of vaccination, three patients were receiving moderate IST (e.g., tacrolimus drug level below 5 ng/ml), ten were receiving high-intensity IST (e.g., biologics) and one child had previously discontinued IST. No severe vaccination reactions or complications related to vaccination have occurred. The measles seroconversion rate after first MMR vaccination was 66.7% and after second vaccination 100%.

Conclusion: This study shows that after individual risk assessment using a checklist, MMR vaccination in children with IBD, or after LTX under immunosuppressive therapy is feasible without relevant side effects and detectable specific immune response. In our view, using a checklist to evaluate the current immune function and taking into account the intensity of IST, enables safe and immunogenic live vaccination.

V-7 Genetische Ursachen von zuvor ungeklärtem akutem Lebersversagen im Kindesalter

D. Lenz¹, L. D. Schlieben^{2,3}, M. Shimura^{3,4}, A. Bianzano¹, D. Smirnov^{2,3}, R. Kopajtich^{2,3}, R. Adam⁵, D. Aldrian⁶, I. Baric⁷, U. Baumann⁸, N. E. Bozbulut⁹, M. Brugger², T. Brunet², P. Bufler¹⁰, B. Burnyété¹¹, P. L. Calvo¹², E. Crushell¹³, B. Dalgıç⁹, A. M. Das¹⁴, A. Dezsöfi¹⁵, F. Distelmaier¹⁶, A. Fichtner¹, P. Freisinger¹⁷, S. F. Garbade¹, H. Gaspar¹⁸, L. Goujon¹⁹, N. Hadzic²⁰, S. Hartleif²¹, B. Hegen²², M. Hempel^{23,24}, S. Henning¹⁰, A. Hörning²⁵, R. Houwen²⁶, J. Hughes²⁷, R. Iorio²⁸, K. Iwanicka-Pronicka²⁹, M. Jankofsky²², N. Junge⁸, I. Kanavaki³⁰, A. Kansu³¹, S. Kaspar²⁵, S. Kathemann³², D. Kelly³³, C. T. Kırşacıoğlu³¹, B. Knoppke³⁴, M. Kohl³⁵, H. Kölbl³⁶, S. Kölker¹, V. Konstantopoulou³⁷, T. Krylova³⁸, Z. Kuloğlu³¹, A. Kuster³⁹, M. W. Laaß⁴⁰, E. Lainka³², E. Lurz⁴¹, H. Mandel⁴², K. Mayerhanser², J. A. Mayr⁴³, P. McKiernan⁴⁴, P. McLean⁴⁵, V. McLin⁴⁶, K. Mention⁴⁷, H. Müller⁴⁸, L. Pasquier¹⁹, N. Pechatnikova⁴⁹, D. P. Ramadža⁷, D. Piekutowska-Abramczuk²⁹, D. Pilic³², S. Rajwal⁴⁶,

N. Rock⁴⁶, A. Rötig⁵⁰, R. Santer²², W. Schenk⁵¹, N. Semenova³⁸, C. Sokollik¹⁸, E. Sturm²¹, R. W. Taylor⁵², E. Tschiedel⁵³, V. Urbanas¹¹, R. Urreizti⁵⁴, J. Vermehren³⁴, J. Vockley⁴⁴, G.-F. Vogel^{6,55}, M. Wagner², W. van der Woerd²⁶, S. B. Wortmann⁴³, E. Zakharova³⁸, G. F. Hoffmann¹, T. Meitinger², K. Murayama⁴, C. Stauffer¹, H. Prokisch^{2,3}

¹ Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselfeldmedizin, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg; ² Institut für Humangenetik, Fakultät für Medizin der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, München; ³ Institut für Neurogenomik, Helmholtz Zentrum München, Computational Health Center, Neuherberg; ⁴ Zentrum für klinische Genetik und Abteilung für Stoffwechselfeldmedizin, Chiba Kinderkrankenhaus, Chiba, Japan; ⁵ Kindergastroenterologie, Hepatologie und Ernährung, Medizinische Fakultät Mannheim, Kinderklinik der Universitätsklinik Heidelberg; ⁶ Pädiatrie I, Medizinische Universität in Innsbruck, Österreich; ⁷ Lehrstuhl für Pädiatrie, Medizinische Fakultät, Universität Zagreb, Universitätsklinik Zagreb, Kroatien; ⁸ Abteilung für Kindergastroenterologie und Hepatologie, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover; ⁹ Klinik für Kindergastroenterologie, Fakultät für Medizin, Gazi Universität, Ankara, Türkei; ¹⁰ Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Nephrologie und Stoffwechselerkrankungen, Charité - Universitätsmedizin Berlin; ¹¹ Institut für Biomedizinwissenschaften, Medizinische Fakultät, Universität Vilnius, Litauen; ¹² Einheit für Kindergastroenterologie, Kinderkrankenhaus Regina Margherita, Turin, Italien; ¹³ Nationales Zentrum für angeborene Stoffwechselerkrankungen, Children's Health Ireland at Temple Street, Dublin, Irland; ¹⁴ Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover; ¹⁵ Erste Abteilung für Pädiatrie, Semmelweis-Universität, Budapest, Ungarn; ¹⁶ Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Universitätskinderklinik, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf; ¹⁷ Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Krankenhaus Reutlingen; ¹⁸ Klinik für Kindergastroenterologie, Hepatologie und Ernährung, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Bern, Schweiz; ¹⁹ Service de Génétique Médicale, CRMR Déficiences intellectuelles, CLAD Ouest CHU Hôpital Sud, Rennes, Frankreich; ²⁰ Zentrum für Kinderhepatologie, Gastroenterologie und Ernährung, King's College Krankenhaus, London, Großbritannien; ²¹ Kindergastroenterologie und Hepatologie, Eberhard-Karls-Universität Tübingen; ²² Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; ²³ Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Heidelberg; ²⁴ Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; ²⁵ Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinik Erlangen; ²⁶ Pädiatrische Gastroenterologie, UMC Utrecht, Niederlande; ²⁷ Children's Health Ireland Temple Street Hospital, Dublin, Irland; ²⁸ Klinik für Translationale Medizinwissenschaften, Universität Federico II Neapel, Italien; ²⁹ Klinik für Medizinische Genetik, Children's Memorial Health Institute, Warschau, Polen; ³⁰ Abteilung für Kindergastroenterologie, Hepatologie und Ernährung, Dritte Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Nationale und Kapodistrias-Universität Athen, Klinikum der Attikon-Universität Athen, Griechenland; ³¹ Klinik für Kindergastroenterologie, Medizinische Fakultät, Universität Ankara, Türkei; ³² Klinik für Kindergastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin III, Universitätsklinik Essen; ³³ Liver Unit, Birmingham Children's Hospital NHS Trust, Großbritannien; ³⁴ KUNO Universitätskinderklinik, Universitätsklinik Regensburg; ³⁵ Klinik für Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel; ³⁶ Klinik für Neuropädiatrie, Zentrum für Neuromuskuläre Erkrankungen, Zentrum für Translationale Neuro- und Verhaltenswissenschaften, Universität Duisburg-Essen, Essen; ³⁷ Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Medizinische Universität Wien, Österreich; ³⁸ Forschungszentrum für Klinische Genetik, Moskau, Russland; ³⁹ Abteilung für Neuro-metabolismus, Universitätsklinik Nantes, Frankreich; ⁴⁰ Kinderklinik, Medizinische Fakultät der Carl-Gustav-Carus-Universität, Dresden; ⁴¹ Klinik

für Kinder und Jugendmedizin, Dr. von Hauner'sches Kinderspital, Universitätsklinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München;⁴² Stoffwechsel-Unit, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Meyer Kinderklinik, Rambam Medical Center, Haifa, Israel;⁴³ Universitätskinderklinik, Paracelsus Medizinische Universität Salzburg, Österreich;⁴⁴ Pittsburgh Leberforschungszentrum, Universität Pittsburgh und Kinderklinik Pittsburgh, USA;⁴⁵ Kinder-Leber-Unit, Kinderklinik Leeds, Großbritannien;⁴⁶ Einheit für Kindergastroenterologie, Hepatologie und Ernährung, Abteilung für Spezielle Pädiatrie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Gynäkologie und Adipositas, Schweizer Kinderleberzentrum, Universität Genf, Schweiz;⁴⁷ Referenzzentrum für Angeborene Stoffwechselstörungen, Jeanne de Flandres Hospital, Lille, Frankreich;⁴⁸ Klinik für Neonatologie und Kinderintensivmedizin, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinik Marburg;⁴⁹ Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, Moskau, Russland;⁵⁰ Labor für Genetik und Mitochondrienerkrankungen, Imaging-Institut, INSERM UMR 1163, Universität Paris Cité, Frankreich;⁵¹ Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinik Augsburg;⁵² Wellcome Centre for Mitochondrial Research, Institut für Translationale und Klinische Forschung, Fakultät für Medizinwissenschaften, Newcastle Universität, Newcastle upon Tyne, Großbritannien;⁵³ Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I, Universitätsklinik Essen, Universität Duisburg-Essen;⁵⁴ Salud Carlos III Institut, Barcelona, Spanien;⁵⁵ Institut für Zellbiologie, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich

Einleitung: Ein akutes Leberversagen bei Kindern (pALF) ist ein seltenes, aber lebensbedrohliches Ereignis. Infektionen und hereditäre Stoffwechselerkrankungen sind in Europa die häufigsten Ursachen, allerdings bleiben bis zu 50 % der Fälle ätiologisch ungeklärt. Dies erschwert Entscheidungen bezüglich des therapeutischen Vorgehens inklusive der Lebertransplantation. Es ist unsere Hypothese, dass einem signifikanten Anteil ungeklärter ALF-Fälle eine genetische Erkrankung zugrunde liegt. Eine systematische Exom-Studie dieser Fälle wurde bisher nicht durchgeführt.

Methodik: Zwischen 2011 und 2022 wurden 265 Patienten aus 19 Ländern mit ungeklärtem pALF in eine multizentrische Beobachtungsstudie eingeschlossen. Neben der Durchführung einer Exom-Sequenzierung wurden laborchemische und klinische Daten erhoben.

Resultate: Eine Diagnose mittels Exom-Sequenzierung konnte bei 99 Patienten gestellt werden, was einer diagnostischen Aufklärungsrate von 37 % entspricht. Die höchste Aufklärungsrate ergab sich in der Gruppe der Säuglinge (41 %) sowie bei Fällen mit rekurrendem ALF (66 %). Die Befunde zeigten mit Varianten in 37 verschiedenen Krankheitsgenen ein breites Spektrum. Die Krankheitsgruppen mit dem größten Anteil an pALF-Fällen in unserer Kohorte bildeten mitochondriale Störungen (44 %, häufigste Vertreter *MPV17*, *DGUOK*), Störungen des vesikulären Transports (28 %, insbesondere *NBAS*) und Aminoacyl-tRNA-Synthetasen-Defizienzen (10 %, insbesondere *LARS1*).

Schlussfolgerungen: Die Exom-Sequenzierung kann einen relevanten Anteil der Fälle zuvor ungeklärten pALF klären. Sowohl die hohe Aufklärungsrate als auch die möglichen Auswirkungen auf die Behandlung machen eine frühzeitige Exom-Sequenzierung in der Diagnostik bei Fällen mit pALF unerlässlich.

V-8 Bevorzugte Informationskanäle von Kindern und Jugendlichen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen – eine repräsentative Befragung von Patienten und deren Familien in Deutschland

E.R. Rommel¹, K. Kaul¹, S. Wattendorf³, S. Schumann¹, S. Cantez¹, C. Hieronymi¹, E. Alexandidou¹, S. Stricker¹, A. Hauer², J. de Laffolie¹

¹ Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Gießen;

² Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische

Universität Graz, Österreich; ³ Technische Hochschule Mittelhessen, Gießen

Einleitung: Weltweit wird eine steigende Inzidenz pädiatrischer chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (pCED) beobachtet. Ziel unserer Studie ist es, den Informationsbedarf und die bevorzugten Informationskanäle von Kindern und Jugendlichen mit pCED sowie von deren Eltern in Deutschland zu ermitteln.

Methodik: Von Oktober 2021 bis April 2022 wurde eine bundesweite Papier- und Online-Umfrage durchgeführt. Die Umfrage wurde deutschlandweit von der DCCV (größte Patientenorganisation) und spezialisierten Zentren der CEDATA GPGE (Patientenregister) verteilt.

Resultate: Insgesamt haben 1.158 Teilnehmer die Fragebögen beantwortet, darunter waren 450 Jugendliche im Alter von zwölf bis 17 Jahren und 708 Eltern von Kindern mit pCED im Alter von 0 bis 17 Jahren. 48 % der befragten Jugendlichen möchten Informationen über ihre Erkrankung über das Internet erhalten (Eltern 49 %), 46 % über einen YouTube-Kanal (Eltern 19 %) und 39 % wünschen sich Informationen, die ihnen in Form von Erklärfilmen gezeigt werden (33 % Eltern). Darüber hinaus möchten 36 % der Kinder die Informationen durch Vorträge erhalten (44 % der Eltern) und 31 % möchten durch altersgerechte Bücher für Kinder und Jugendliche informiert werden (47 % der Eltern). 30 % würden gerne einen Tag lang an Workshops teilnehmen (39 % der Eltern).

Kein Interesse haben die Patienten an der Wissensvermittlung über ihre Erkrankung durch Konferenzen (7 %; Eltern 16 %), durch Seminarwochenenden ohne Übernachtung (9 %; 13 % Eltern) und durch regelmäßige Newsletter (12 %; 26 % Eltern). Ebenso wenig gefragt sind Seminarreisen über ein Wochenende mit Übernachtung (12 %; Eltern 17 %), Patientenberatungsangebote (14 %; Eltern 33 %) und Chats zum Informationsaustausch (18 %; Eltern 8 %).

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass die digitale Vermittlung von Informationen über die eigene Krankheit weniger immersiv als zum Beispiel Seminare und niedrigschwellig sein muss und nur so von pCED-Patienten und deren Angehörige bevorzugt wird. Dies ist ein lohnender Ansatz, jungen Patienten Wissen über ihre eigene Erkrankung zu vermitteln.

V-9 Exclusive enteral nutrition initiates protective functions in the gut microbiota and metabolome to induce remission in pediatric Crohn's disease

T. Schward¹, D. Häcker², K. Siebert¹, A. Metwaly², H. Hölzl¹, H. Heimes², F. De Zen¹, N. Köhler³, J. K. Pauling³, J. Heetmeyer¹, K. Socas¹, G. Le Thi¹, C. Meng⁴, K. Kleigrew⁴, M. Matchado⁵, M. List⁵, D. Haller^{2,6}

¹ Department of Paediatric Gastroenterology and Hepatology, Dr. von Hauner Children's Hospital, University Hospital of the Ludwig Maximilians University of Munich; ² Department of Food and Immunology, Technical University of München, Freising; ³ Department of Experimental Bioinformatics, LipiTUM, Technical University of Munich, Freising; ⁴ Bavarian Center of Biomolecular Mass Spectrometry, Technical University of Munich, Freising; ⁵ Department of Experimental Bioinformatics, Technical University of Munich, Freising; ⁶ ZIEL-Institute for Food and Health, Technical University of Munich, Freising

Introduction: Exclusive enteral nutrition (EEN) is highly effective for pediatric Crohn's disease (pCD) and associated with changes in the intestinal microbiome. We aimed to assess the protective function of EEN and its impact on gut microbiome signatures.

Methods: We prospectively followed 79 IBD patients (45 CD, 34 UC/IBD-u) with longitudinal sampling of stool (n = 1,348) for one year. Among those, 20 newly diagnosed pCD patients were treated with EEN. 16S rRNA gene sequencing and both targeted and untargeted metabolomics were performed on stool samples collected weekly during EEN and monthly thereafter. Dietary modulation and clinical activity of patient-derived stool microbiota were studied both by *ex vivo* fecal fermentation and after fecal microbiota transplantation (FMT) into germ free (GF) IL10^{-/-} mice.

Results: All patients achieved clinical remission with EEN therapy but 5/20 had resuming CD activity within six months. Longitudinal microbial and metabolite profiling of stool samples showed individualized responses to EEN. Integrated multi-omics data analysis highlighted reduced abundance of *Lachnospiraceae* and enriched unsaturated long chain fatty acids as key microbiome signatures of EEN compared to Post-EEN. *Ex vivo* fermentation with an EEN-like media and subsequent transfer in GF models showed a protective effect in contrast to the fiber-rich media and to those colonized directly with patient's baseline microbiota. Interestingly, the use of purified diet ameliorated inflammation in mice colonized with EEN conditioned microbiota compared to chow diet, supporting a direct link between diet and microbial communities in mediating protective functions.

Conclusion: Our data show that clinical remission of EEN in pediatric CD is accompanied by temporal and individual intestinal microbial and metabolite changes. The combined findings of continuous culture and gnotobiotic mouse models point towards a direct protective role of EEN-modulated patient microbiomes in regulating intestinal inflammation and supports the use of low-fiber diet as maintenance therapy for long-term remission.

V-10 Native liver survival in odevixibat serum bile acid responders: data from PEDFIC studies in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis

E. Sturm¹, R. Thompson², C. Clemson³, V. Valcheva³, Q. Ni³, Q. Yu³, J. Mattsson³, H. Verkade⁴

¹ Paediatric Gastroenterology and Hepatology, University Children's Hospital Tuebingen; ² Institute of Liver Studies, King's College London, Great Britain; ³ Albiro Pharma, Inc., Boston, USA; ⁴ Department of Paediatrics, Beatrix Children's Hospital/University Medical Centre Groningen, University of Groningen, Netherlands

Introduction: Patients with progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) may have continued hepatic damage leading to liver transplantation (LT). Efficacy and safety of odevixibat, an ileal bile acid transporter inhibitor, were assessed in patients with PFIC in the phase III PEDFIC 1 and PEDFIC 2 studies. In a pooled analysis of data from these studies, we analysed native liver survival (NLS) in odevixibat-treated patients who met serum bile acid (sBA) treatment response criteria (sBAs reduced $\geq 70\%$ or levels $\leq 70 \mu\text{mol/L}$ at 6 months). NLS was also analysed in partial sBA responders (patients with sBA reductions $\geq 30\%$ to $< 70\%$ at 6 months) and nonresponders (patients with sBA reductions $< 30\%$ at 6 months or who underwent LT or discontinued treatment before 6 months).

Methods: PEDFIC 1 was a 24-week, randomised, placebo-controlled study in children with PFIC1 or PFIC2. PEDFIC 2 is an ongoing 72-week extension study in patients of any age with any type of PFIC. This pooled analysis spans from patients' first dose of odevixibat to a cut-off date of 31 January 2022.

Results: Of 98 patients analysed (mean treatment duration, 88 weeks), 35 (36%) were sBA responders, 14 (14%) were partial sBA responders, and 49 (50%) were nonresponders. Mean sBA reductions at six months were 87% in responders and 44% in partial responders; there was a mean increase of 27% in nonresponders. All 35 sBA responders and 13 of the 14 partial sBA responders remained transplant free; eight of the 49 nonresponders underwent LT. sBA responders had mean improvements at week 24 of treatment versus baseline in alanine aminotransferase and total bilirubin levels.

Conclusion: sBA decreases at six months were strongly associated with NLS for up to three years in odevixibat-treated patients with PFIC.

V-11 Efficacy and safety of odevixibat in patients with Alagille syndrome: top-line results from ASSERT, a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled study

E. Sturm¹, N. Ovchinsky², M. Aumar³, A. Baker⁴, U. Baumann⁵, P. Bufler⁶, M. Cananzi⁷, O. Durmaz⁸, R. Fischer⁹, G. Indolfi¹⁰, W. Karnsakul¹¹, F. Lacaille¹², W. Lee¹³, G. Maggiore¹⁴, P. Rosenthal¹⁵, M. Ruiz¹⁶, E. Sokal¹⁷, W. van der Woerd¹⁸, H. Verkade¹⁹, A. Wehrman²⁰, C. Clemson²¹, Q. Yu²¹, Q. Ni²¹, J. Ruvido²¹, S. Manganaro²¹, J. Mattsson²¹, P. Czubkowski²²

¹ Paediatric Gastroenterology and Hepatology, University Children's Hospital Tuebingen; ² Division of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Children's Hospital at Montefiore, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, USA; ³ Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, CHU Lille, Univ Lille, France; ⁴ Paediatric Liver Centre, King's College Hospital, London, Great Britain; ⁵ Paediatric Gastroenterology and Hepatology, Hannover Medical School; ⁶ Department of Paediatric Gastroenterology, Nephrology, and Metabolic Diseases, Charité University Hospital Berlin; ⁷ Paediatric Gastroenterology, Digestive Endoscopy, Hepatology, and Care of the Child With Liver Transplantation, Department of Children's and Women's Health, University Hospital of Padova, Italy; ⁸ Paediatric Gastroenterology & Hepatology, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Turkey; ⁹ Division of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Children's Mercy Hospital, Kansas City, USA; ¹⁰ Paediatric and Liver Unit, Meyer Children's University Hospital of Florence, Italy; ¹¹ Division of Paediatric Gastroenterology, Nutrition, and Hepatology, Department of Paediatrics, Johns Hopkins University School

of Medicine, Baltimore, USA;¹² Paediatric Gastroenterology-Hepatology-Nutrition Unit, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, Paris, France;¹³ Department of Paediatrics, University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia;¹⁴ Hepatology, Gastroenterology, Nutrition, Digestive Endoscopy, and Liver Transplantation Unit, Bambino Gesù Children's Hospital IRCCS, Rome, Italy;¹⁵ Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Department of Paediatrics, University of California, San Francisco, USA;¹⁶ Department of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Hospices Civils de Lyon, Bron, France;¹⁷ Department of Gastroenterology and Hepatology, Université Catholique de Louvain, Cliniques St Luc, Brussels, Belgium;¹⁸ Department of Paediatric Gastroenterology, Wilhelmina Children's Hospital, University Medical Centre Utrecht, Netherlands;¹⁹ Department of Paediatrics, University of Groningen, Beatrix Children's Hospital/University Medical Centre Groningen, Netherlands;²⁰ Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Boston Children's Hospital, USA;²¹ Albreo Pharma, Inc., Boston, USA;²² Department of Gastroenterology, Hepatology, Nutritional Disorders, and Paediatrics, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

Introduction: Alagille syndrome (ALGS) is a rare, multisystem disorder caused by mutations in *JAG1* or *NOTCH2* with hepatic manifestations that include elevated bile acids (BAs) and pruritus associated with impaired sleep and quality of life. Results from the phase-III ASSERT study (NCT04674761) that evaluated efficacy and safety of odevixibat, an ileal bile acid transporter inhibitor, in patients with ALGS are presented.

Methods: Patients with a confirmed diagnosis of ALGS, history of significant pruritus, and elevated BAs were randomized 2:1 to odevixibat 120 µg/kg/day or placebo, respectively. The primary endpoint was change from baseline to month 6 in observer-reported scratching score. Secondary endpoints included change from baseline to the average of weeks 20 and 24 in serum BAs and change from baseline to month 6 in sleep parameters. Safety monitoring included assessment of treatment-emergent adverse events (TEAEs). Two-sided *p* values are reported.

Results: Overall, 52 patients (mean age, 6.3 years) received odevixibat (*n* = 35) or placebo (*n* = 17); all 52 patients completed the study. Odevixibat treatment for 24 weeks resulted in highly statistically significant and clinically meaningful improvements in pruritus at month 6 versus placebo (*p* = 0.0024); changes occurred rapidly with odevixibat and were sustained. Additionally, BAs were significantly reduced at the average of weeks 20 and 24 with odevixibat versus placebo (*p* = 0.0012). Odevixibat-treated patients experienced improvements in multiple sleep parameters at month 6 versus placebo. Incidence of drug-related TEAEs was similar across groups (23% vs 18% for odevixibat vs placebo). Incidence of treatment-emergent and drug-related diarrhoea was 29% and 11%, respectively, with odevixibat, and 6% each with placebo.

Conclusion: The ASSERT study met its primary and key secondary endpoints. Odevixibat treatment in patients with ALGS led to rapid, sustained, and highly significant improvements in pruritus, reductions in BAs, and improvements in sleep. Odevixibat was generally well tolerated.

Poster Diverses (PI)

PI-1 Duodenum inversum – eine seltene Differenzialdiagnose bei Oberbauchschmerzen, Erbrechen und Blutzuckerschwankungen

S. Heynckes¹, J. Ley-Zaporozhan², M. Hajji³

¹ Abteilung für Pädiatrische Gastroenterologie und Hepatologie, Kinderklinik und Kinderpoliklinik des Dr. von Haunerschen Kinderspitals der Ludwig-Maximilians-Universität München; ² Kinderradiologie, Klinik und Poliklinik für Radiologie, Universitätsklinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München; ³ Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, München Klinik Schwabing und Harlaching: Eine Kooperation der München Klinik und des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München

Einleitung: Diese Fallstudie beschreibt einen vierjährigen Jungen mit rezidivierenden Episoden von Oberbauchschmerzen und Erbrechen seit einem Jahr. Anamnestisch bestand kein klarer Zusammenhang zur Nahrungsaufnahme, intermittierend kam es zusätzlich auch zu Nüchternerebrechen. Die Beschwerden traten hauptsächlich in den Morgenstunden auf und waren begleitet von Übelkeit, Blässe, Zittern und reduziertem Allgemeinzustand. Patient und Familie waren durch die Symptomatik stark belastet. Eine Gedeihstörung lag nicht vor, die körperliche Untersuchung war unauffällig.

Methodik: Zuvor war bereits extern eine umfangreiche Diagnostik erfolgt: Die neurologische (EEG, cMRT, Fundoskopie) und die kardiologische Abklärung (Echokardiografie, EKG) waren unauffällig. Gastroenterologisch wurden mehrfach eine Zöliakie, eine exokrine Pankreasinsuffizienz, chronisch-entzündliche Darm-erkrankung und eine IgE-vermittelte Nahrungsunverträglichkeit ausgeschlossen. Die Ösophagogastroduodenoskopie zeigte keine makroskopischen und histologischen Auffälligkeiten. Eine genetische Analyse mittels Whole-Exome-Sequencing (Suchbegriffe: „episodic vomiting“, „lactic acidosis“ und „recurrent hypoglycemia“) ergab keinen wegweisenden Befund. Bei episodenhafter Blässe, Zittern und reduziertem Allgemeinzustand wurde in der endokrinologischen Abklärung ein Diabetes mellitus oder eine Stoffwechselstörung ausgeschlossen. Eine kontinuierliche Blutzuckermessung über zehn Tage ergab jedoch Blutzuckerspitzen nach dem Verzehr von rasch resorbierbaren Kohlenhydraten (BZ max. 220 mg/dl) mit anschließendem raschem Blutzuckerabfall sowie eine Neigung zu milden morgendlichen Hypoglykämien (BZ min. 45 mg/dl).

Zum Abschluss einer Passagelstörung des Magen-Darm-Trakts (z. B. Non- bzw. Malrotation) veranlassten wir eine Kontrastmitteldarstellung (fraktionierte Magen-Darm-Passage). Dort zeigte sich überraschend ein Duodenum inversum. Daraufhin vermuteten wir eine Magenentleerungsstörung. Diese bestätigte sich in der 13 mBq Tc-99m Szintigrafie: Es erfolgte kein Übertritt der radioaktiven Substanz innerhalb des einstündigen Beobachtungszeitraums. Therapeutisch erfolgte eine Diätumstellung auf häufige, kleine, ballaststoffreiche Mahlzeiten mit vermehrtem Verzehr von langkettigen Kohlenhydraten und Meidung von zeitgleicher Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme. Nach der Ernährungsumstellung verbesserten sich Frequenz und Stärke der Episoden.

Resultate: Das Duodenum inversum ist eine seltene angeborene anatomische Anomalie [1, 2, 3]. Ätiologisch wird eine Persistenz des dorsalen Mesenteriums in Verbindung mit einem mobilen Duodenum in der Embryonalentwicklung vermutet [4]. Es ist charakterisiert durch einen atypischen Verlauf mit posteriorer Krümmung des letzten Drittels des Duodenums auf das zweite Drittel mit Überschreitung der Mittellinie weiter kranial als üblich [5]. Assoziiert damit können Magenentleerungsstörungen, Oberbauchschmerzen, Erbrechen und Übelkeit auftreten. Die Dumping-ähnlichen Blutzuckerschwankungen unseres Patienten könnten durch einen schwallartigen Übertritt von angesammelter Nahrung aus dem aberrant verlaufenden Duodenum in den Dünndarm zu erklären sein.

Schlussfolgerungen: Das Duodenum inversum sollte als seltene Differenzialdiagnose bei Patienten mit Oberbauchschmerzen und Erbrechen sowie Dumping-ähnlichen Symptomen in Betracht gezogen werden.

Literatur

1. Long FR et al. Duodenum inversum mimicking mesenteric artery syndrome. *Pediatr Radiol.* 1999;29(8):602-4
2. Kim ME et al. Duodenum inversum: a report and review of the literature. *J Pediatr Surg.* 2013;48(1):e47-9
3. Menchise AN et al. Medical management of duodenum inversum presenting with partial proximal intestinal obstruction in a pediatric patient. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(6):e64-5
4. Childress MH. Duodenum inversum. *J Natl Med Assoc.* 1979;71(5):515-6
5. Dogan MS et al. Duodenum inversum: findings from an upper gastrointestinal series. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2016;16(3):e379-80

Poster Ernährung (PII)

PII-1 Quantifizierung des ernährungsbedingten Mehrbedarfs in der Sozialgesetzgebung bei indizierten Diäten für Säuglinge, Kinder und Jugendliche**

A. J. Belgardt¹, M. Kersting¹, M. Claßen², F. Jochum^{3,4}, T. Lücke⁵, A. Schmidt-Choudhury⁶

¹ Forschungsdepartment Kinderernährung, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum;

² Pädiatrisch-Gastroenterologische Praxis, Bremen; ³ Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Evangelisches Waldkrankenhaus Spandau, Berlin;

⁴ Medizinische Hochschule Brandenburg – Theodor Fontane (MHB), Neuruppin; ⁵ (Geteilte Letztautorenschaft) Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum;

⁶ (Geteilte Letztautorenschaft) Abteilung für Pädiatrische Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum

**Finanzierung: Bundesministerium für Arbeit und Soziales

Einleitung: Eine Vielzahl an Erkrankungen in der Pädiatrie benötigen eine Ernährungstherapie. Hierbei ist häufig auch der Einsatz von Supplementen und Spezialprodukten notwendig. Erziehungsberechtigte, welche auf Bezüge der Sozialhilfe oder der Grundsicherung für Arbeitssuchende angewiesen sind, besitzen gegebenenfalls nicht die finanziellen Möglichkeiten, eine solche Diät im Alltag umzusetzen. In Zusammenarbeit mit dem Deut-

schen Verein für öffentliche und private Fürsorge e.V., der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGEM) sowie der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE) erstellt das Forschungsdepartment Kinderernährung (FKE) der Universitätskinderklinik Bochum ein Gutachten, in dem ernährungsbedingte Mehrkosten indizierter Diäten im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter quantifiziert werden. Basierend darauf kann der Deutsche Verein fundierte Empfehlungen für die Gewährung des Mehrbedarfs im Sozialgesetzbuch (SGB II) und SGB XII aussprechen.

Methodik: Zunächst wurden alle Erkrankungen, bei denen die Ernährung aus medizinischen Gründen von den allgemeinen Empfehlungen abweicht, aufgelistet und in die Gruppen „Mehrkosten/keine Mehrkosten erwartet“ eingeteilt. Als Basiskost wurden die Ernährungskonzepte des FKE, der „Ernährungsplan für das erste Lebensjahr“ sowie die „Optimierte Mischkost“ (OMK) für Kinder und Jugendliche genutzt. Diesen liegen 7-Tage-Speisepläne zugrunde. Bei der OMK ist die Zusammensetzung so gewählt, dass der Nährstoffbedarf aller Altersgruppen (1–18 Jahre) über die Anpassung der Lebensmittelmengen entsprechend des altersspezifischen Energiebedarfs gedeckt werden kann.

Für jede Erkrankung wurden, basierend auf aktuellen Leitliniempfehlungen, bei Bedarf Modifikationen an den Basis-Speiseplänen vorgenommen. Pläne wurden stellvertretend für die Altersgruppen acht Monate und 4–7 Jahre erstellt. Die Eignung aller Speisepläne zur Deckung des Nährstoffbedarfs wurde über die Diätetik Software „Diät 2020“ überprüft. Für die Kostenkalkulation wurden aktuelle Lebensmittelpreise in lokalen Supermärkten, Apotheken sowie im Internet erhoben. Dabei wurden jeweils die günstigsten Preise dokumentiert. Die Kosten der täglichen Ernährung wurden anschließend für alle Altersgruppen ermittelt.

Resultate: Es wurden insgesamt 46 Erkrankungen des Kindesalters mit indizierten Diäten identifiziert, von denen bei 26 Mehrkosten erwartet werden. Preise wurden im November 2022 für 85 Lebensmittel der Basiskonzepte sowie für 215 Austauschlebensmittel und spezielle Produkte ermittelt. Quantifizierte Mehrkosten verschiedener Erkrankungen werden auf der Jahrestagung präsentiert.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse dieser ersten Mehrkostenerhebung für Erkrankungen mit speziellen Anforderungen an die Ernährung in der Kindermedizin dienen als Grundlage für die Entwicklung gezielter Empfehlungen für die Mehrkostenbewilligung für indizierte Diäten im SGB II und SGB XII. Zur Sicherstellung der Versorgung kranker Kinder und Jugendlicher auch aus sozial schwachen Familien ist eine finanzielle Abdeckung der Mehrkosten unbedingt erforderlich.

PII-2 High-Output-Stomata bei Kindern – eine ernährungsmedizinische Herausforderung

V. Bildheim, N. L. Bildheim, A. Schmidt-Choudhury

Abteilung für Pädiatrische Gastroenterologie, Universitätskinderklinik Bochum

Einleitung: Wenn die Ausscheidungen eines intestinalen Stomas die enterale Zufuhr an Flüssigkeit und Elektrolyten übersteigen und dies zu Dehydratation und Elektrolytverlusten führt, spricht

man von einem High-Output-Stoma (HOS). Insbesondere bei Ileostomata kommt es postoperativ zu einer Adaptation, sodass die Stomaverluste weniger werden. Weiter proximal angelegte Stomata zeigen diese Adaptation oftmals nicht. Demnach sind insbesondere Kinder mit einem (Ultra-)Kurzdarmsyndrom gefährdet, beim Vorliegen eines Stomas ein High-Output-Syndrom zu entwickeln. Das Vorliegen intestinaler Obstruktionen, intestinaler Infektionen oder sonstiger intestinaler Erkrankungen wie einer Zöliakie oder eines Morbus Crohn begünstigen dabei das Auftreten eines HOS zusätzlich und sollten ausgeschlossen werden. Die intestinalen Sekretionen (Speichel, Magensaft, pankreatikobiliäre Sekretionen), welche nach Nahrungszufuhr gesteigert werden, gehen über das Stoma verloren. Dabei liegt die durchschnittliche Natriumkonzentration von duodenalen Effluxaten bei 100 mmol/l, sodass es insbesondere bei einem HOS zu relevanten Natriumverlusten kommt. Die Folge ist zunehmender Durst. Wird dann hypotone Flüssigkeit mit einer Natriumkonzentration < 90 mmol/l getrunken, kommt es zum Natriumeinstrom aus dem Plasma in das Darmlumen. Dadurch steigen wiederum die Flüssigkeits- und Natriumverluste über das Stoma. Erhöhte Gastrinspiegel und eine daraus folgende gastrale Hypersekretion werden häufig nach Dünndarmresektionen beobachtet, dies führt ebenfalls zu einer vermehrten Stomasekretion. Zudem liegt bei Patienten nach Dünndarmresektion ein schneller gastrointestinaler Transit vor, was vor allem an der beeinträchtigten Ausschüttung intestinaler Hormone zu liegen scheint. Kommt noch eine enterale Nahrungszufuhr hinzu, welche die resorptiven Kapazitäten des Restdarms übersteigt, resultiert dies in einer osmotischen Diarrhö und einem zusätzlichen Verlust von Makronährstoffen.

Methodik: Wir berichten über eine 24 Monate alte Patientin mit Waardenburg-Syndrom Typ 4, Zustand nach Kolektomie mit Resektion von 25 cm terminalem Ileum und ileoanaler Anastomose mit Anlage eines doppelläufigen Ileostomas vor vier Monaten, 3/d Umfüllen von 20 ml Stuhl in den aboralen Stomaschenkel. Seit Kolektomie deutliche Gedeihstörung mit Gewichtsverlust von 800 g, aktuell 6.620 g (2,58 kg < 3. P.).

Ernährung oral und enteral via Gastrotube: Aminosäurebasierte Nahrung 1 kcal/ml 600 ml nachts via Ernährungspumpe, tagsüber 600 ml Sondennahrung 1 kcal/ml als Bolusgaben, über den Tag verteilt werden der Sondennahrung ein Glas Karottenbrei und 10 ml NaCl 5,85 % hinzugegeben. Zudem nicht dokumentierte kleine Portionen oraler Nahrung.

Bei einer geplanten stationären ernährungsmedizinischen Reevaluation zeigte sich eine ausgeprägte hypochlorämische Alkalose (pH 7,612, Natrium 136 mmol/l, Chlorid 77 mmol/l, Bicarbonat 45 mmol/l, BE 22,8 mmol/l). In der Zusammenschau gingen wir von einer osmotischen Diarrhö bei zu hoher Nahrungszufuhr (> 180 kcal/kg/d bzw. ml/kg/d) mit konsekutiver chronischer Dehydratation aus. Wir halbierten die zugeführte Nahrungsmenge und begannen eine Rehydratationstherapie mit NaCl 0,9 % und einer vollbilanzierten pädiatrischen Infusionslösung. Nach vier Tagen war darunter die metabolische Alkalose vollständig ausgeglichen. Das Ernährungsregime wurde grundlegend umgestellt. Es erfolgte eine Dauersondierung mit einer regulären ballaststofffreien Sondennahrung (1 kcal/ml) unter Zugabe von Möhrenbrei und NaCl 5,85 %. Bei guter Verträglichkeit

erfolgte die weitere schrittweise Umstellung auf eine Bolusfütterung (Sondennahrung mit NaCl 5,85 % und orale Kost) zur Tageszeit und eine nächtliche Dauersondierung (Sondennahrung mit Zugabe von NaCl 5,85 % und Möhrenbrei). Die Kalorienzufuhr lag zuletzt bei 1.020 kcal/d und es kam zur suffizienten Gewichtszunahme. Der Säure-Basen-Haushalt und die Elektrolyte blieben stabil. Vier Monate später erfolgte bei einer zufriedenstellenden Gewichtsentwicklung komplikationslos die Stomarrückverlagerung.

Resultate: .

Schlussfolgerungen: Die Betreuung von Kindern mit High-Output-Stoma stellt eine ernährungsmedizinische Herausforderung dar. Sie sollte engmaschig und individuell ausgerichtet erfolgen.

Poster Gastroenterologie (P111)

P111-1 A new mutation c. 229G>A p. (Gly77Arg) in the *FECH* gene leading to erythropoietic protoporphyria (EPP) and severe hepatopathy – what treatments do we have?

F. Abuhsin, G. Ortner, I. Willim, E. Mayatepek, M. Friedt

Department of General Paediatrics, Neonatology and Paediatric Cardiology, Paediatric Gastroenterology, University Hospital of Düsseldorf

Introduction: The inborn errors of heme biosynthesis, the porphyrias, include eight major disorders resulting from loss-of-function (LOF) or gain-of-function (GOF) mutations in eight of the nine heme biosynthetic genes. In erythropoietic protoporphyria (EPP), over 95 % of patients are compound heterozygotes for a pathogenic LOF allele and the common low expression allele, c.315-48T>C. This causes alternative splicing and markedly reduces the amount of normal *FECH* mRNA. Yet there is a small number of patients with EPP having two LOF *FECH* mutations which lead to a more severe form of the disease.

Methods: We present a 13-year-old patient with EPP and severe liver fibrosis with a newly discovered mutation c. 229G>A p. (Gly77Arg) in the *FECH* gene. According to bioinformatic prediction programs this variant causes a change of amino acids that could cause a protein deficiency and might be a disease modifying factor.

Results: Our Patient has been diagnosed with EPP at the age of eleven years. A therapy with ursodeoxycholic acid was started. In the follow up a progression of hepatopathy was seen. The next generation sequencing (NGS) analysis showed the common low expression allele c.315-48T>C and the novel mutation c. 229G>A p. (Gly77Arg). Measurements of *FECH* activity showed severely reduced enzyme activity, supporting the LOF effect of this new mutation.

Since no specific therapy for EPP and liver disease exists, we started a treatment with cimetidine, which had been associated with a reduction in photosensitivity and hepatopathy and might prevent liver transplantation. However, reevaluation after two years showed a significant progression in liver fibrosis due to histology and elastography while esophageal varices stayed stable.

Since only 5 % of patients with EPP develop progressive liver failure and there is no specific medical treatment, liver transplantation – though not healing the disease – or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation need to be discussed in a multi-disciplinary team.

Conclusion: We describe a new mutation in the *FECH* gene which is most probably a LOF mutation, since enzyme activity is markedly reduced and leads to a severe course of the associated liver disease. Right now stem cell and liver transplantation might be the only options in progressive liver failure. Newer treatment options which reduce the toxic metabolites coming from liver and bone marrow that might alter the course of this disease have yet to be developed.

PIII-2 Kongenitale Chlorid diarrhö – zwei Fälle, zwei Wege zur Diagnose

N. L. Bildheim, A. Schmidt-Choudhury, V. Bildheim

Abteilung für Pädiatrische Gastroenterologie, Universitätskinderklinik Bochum

Einleitung: Die kongenitale Chlorid diarrhö gehört zu den intractablen neonatalen Diarrhöen. Ihr liegt eine Mutation des *SLC26A3*-Gens zugrunde, der Erbgang der Erkrankung ist autosomal-rezessiv. Das betroffene Gen kodiert für einen Cl/HCO₃⁻-Austauscher im Epithel von Ileum und Kolon. Als Folge kommt es durch die intestinalen Chloridverluste bereits intrauterin zu wässrigen Durchfällen, was zu einem Polyhydramion und einer pränatalen Darmdilatation führen kann. Ein bereits bei Geburt oftmals deutlich ausladendes Abdomen kann zu dem Verdacht einer intestinalen Passagestörung führen. Der Stuhlgang ist wässrig und kann mit Urin verwechselt werden. Als Folge kann es zur Dehydratation, metabolischen Alkalose bei Hypochlorämie, Hyponatriämie und Hypokaliämie kommen. Eine typische klinische Symptomatik und Labor constellation führt zur Diagnose. Eine Chloridkonzentration im Stuhlgang von > 90 mmol/l ist dabei diagnosebeweisend. Molekulargenetisch kann die Diagnose gesichert werden.

Die Therapie besteht aus einer hochdosierten Chloridsubstitution, um die hohen Verluste auszugleichen. Die Substitution sollte in Form von Natriumchlorid und Kaliumchlorid im gleichen Verhältnis aufgeteilt auf drei bis vier tägliche Einzeldosen erfolgen. Als initiale Dosis ist bei Säuglingen eine Chloridsubstitution von 6–8 mmol/kg/d und bei älteren Kindern von 3–4 mmol/kg/d anzustreben. Die Elektrolytlösungen können der normalen Formelnahrung oder Getränken zugesetzt werden.

Unter einer ausreichenden Chloridsubstitution kommt es zu einer Normalisierung der Elektrolytverschiebungen und einem Ausgleich der metabolischen Alkalose. Zudem sollte als Zeichen einer ausreichenden Versorgung des Körpers mit Chlorid die Chloridausscheidung im Spontanurin > 20 mmol/l liegen. Im Rahmen von Infekten kann es bei den Patienten schnell zu einer Entgleisung mit schwerer Dehydratation, Elektrolytmangel und metabolischer Alkalose kommen. Großzügig sollte diesbezüglich eine intravenöse Rehydratation (Vollelektrolytlösung oder NaCl 0,9 % + Kalium, kein Bicarbonat) erfolgen.

Methodik: Wir berichten über zwei Patienten mit einer kongenitalen Chlorid diarrhö:

- 22 Monate altes Mädchen, FG 35 + 1 Schwangerschaftswoche, bereits pränatal Verdacht auf eine kongenitale Chlorid diarrhö bei Polyhydramnion und dilatierten Darmschlingen des gesamten fetalen Gastrointestinaltrakts. Postnatal wässriger Durchfall und typische Labor constellation mit Hypochlorämie und metabolischer Alkalose, daher rascher Beginn einer entsprechenden Elektrolytsubstitution (Δ 6 mmol Cl/kg/d). Molekulargenetischer Nachweis einer compound heterozygoten Mutation des *SLC26A3*-Gens. Im weiteren Verlauf hochkalorische Ernährung bei Gedeih-/Fütterstörung. Mehrfacher stationärer Aufenthalt bei infektassoziiertes schwerer Dehydratation. Zuletzt stabiler Verlauf mit einer Chloridsubstitution von 15 mmol Cl/kg/d.
- 18 Monate alter Junge, FG 34 + 6 Schwangerschaftswoche, pränatal Polyhydramnion beschrieben, postnatal ausbleibender Mekoniumabgang, nach wenigen Tagen anamnestisch regelhafter Stuhlgang. In den ersten drei Lebensmonaten Elektrolytsubstitution bei Hyponatriämie und Hypochlorämie und initial Gedeihstörung. In Folge stabile Elektrolyte ohne Substitution und angemessenes Gedeihen. Im Verlauf dann jedoch im Alter von fünf Monaten Nachweis einer schweren hypochlorämischen, metabolischen Alkalose. Im Weiteren daraufhin Nachweis einer compound heterozygoten Mutation des *SLC26A3*-Gens. Anpassung der Elektrolytsubstitution (Δ 8,2 mmol Cl/kg/d). Im weiteren Verlauf gutes Gedeihen. Einmalig schwere infektassoziierte Dehydratation. Zuletzt stabiler Verlauf mit einer Chloridsubstitution von 7,2 mmol Cl/kg/d.

Schlussfolgerungen: Wir berichten über zwei Patienten mit einer kongenitalen Chlorid diarrhö. Die Verläufe unterscheiden sich durch die klinische Symptomatik. Insbesondere beim zweiten Patienten wurde die Diagnose durch die vermeintlich mildere Symptomatik erschwert. Die wässrigen Anteile des Stuhlgangs wurden lange Zeit als Urin gedeutet und blieben so unbemerkt. Unter einer intensiven Chloridsubstitution entwickeln sich beide Patienten gut. Anzumerken ist die Gefahr schwerer infektassoziiertes Dehydratationen, welche mit einer untypischen hypochlorämischen metabolischen Alkalose einhergehen.

PIII-3 TNF- α -Inhibitor-induzierter Lupus erythematodes – ein Case Report

L. Böck, A. Dick

Universitätskinderklinik Würzburg

Einleitung: TNF- α -Inhibitoren revolutionierten die Behandlung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Schwere Nebenwirkungen sind selten, jedoch von unmittelbarer therapeutischer Konsequenz. So liegt beispielsweise die Inzidenz für einen TNF- α -Inhibitor-induzierten Lupus erythematodes bei 0,19–0,22 % für Infliximab, 0,18 % für Etanercept und 0,1 % für Adalimumab [1].

Methodik: Wir berichten hier über zwei Patient*innen mit der seltenen Nebenwirkung eines medikamenteninduzierten Lupus erythematodes unter Therapie mit TNF- α -Inhibitoren.

Resultate: Der erste Patient (15 Jahre) mit Colitis ulcerosa (ED 05/2022) entwickelte sechs Monate nach Beginn der Infusions-

therapie mit Infliximab eine ausgeprägte Fatigue-Symptomatik und subfebrile Temperaturen. Laborchemisch ließen sich neben den deutlich erhöhten ANA-Titern (1:5.120) auch Antikörper gegen dsDNA und Histone nachweisen. Eine Ko-Medikation bestand aufgrund einer zuvor entwickelten Pankreatitis (mutmaßlich aufgrund des Azathioprin) nicht mehr. Wir therapierten den Patienten nach Absetzen von Infliximab mit Prednisolon p.o., worunter die Symptomatik rasch besser wurde.

Die zweite Patientin (17 Jahre) mit Morbus Crohn (ED 10/2020) entwickelte zwei Monate nach Umstellung der Infusionstherapie mit Infliximab auf s.c.-Applikationen Arthritiden und ebenfalls eine Fatigue-Symptomatik. Eine Ko-Medikation bestand mit Methotrexat. Der ANA-Titer war deutlich erhöht (1:10.420), anti-dsDNA-Antikörper in zwei Testansätzen und Antikörper gegen Histone positiv. Zunächst wurde die Therapie mit Adalimumab fortgesetzt, worunter es zu einer gebesserten Symptomatik kam, jedoch im Verlauf Antikörper gegen Adalimumab gebildet wurden. Auch hier führte die systemische Prednisolon-Therapie letztendlich zur Beschwerdefreiheit.

Schlussfolgerungen: Wir behandelten im Jahr 2022 circa 30 Patient*innen mit Infliximab an unserer Klinik, sodass es sich hier vermutlich um eine zufällige Häufung des medikamenten-induzierten Lupus erythematodes handelt. Dies verdeutlicht, dass bei Auftreten von unklaren Symptomen unter Therapie mit TNF- α -Inhibitoren auch an seltene Ursachen gedacht werden sollte.

Literatur

1. De Bandt. Anti-TNF-alpha-induced lupus. *Arthritis Res Ther.* 2019;21:235

PIII-4 Growth in childhood-onset Crohn's disease: data from the CEDATA-GPGE patient registry

I. J. Broekaert¹, A. Schmidt¹, C. Hünslers¹, J. DeLaffolie², CEDATA Study Group

¹ Paediatric Gastroenterology, University of Cologne; ² Paediatric Gastroenterology, University of Giessen

Introduction: In paediatric-onset Crohn's disease (CD), risk stratification needs to identify patients at risk for impaired growth and development to guide therapeutic decisions.

Methods: Children and adolescents with CD from the large patient registry CEDATA-GPGE were included if diagnosed below 18 years of age and more than two follow-up documentations. Group comparison was performed using Student's t test considering sex, clinical remission (R+) or not (R-) at one year, and therapy (corticosteroids [CS]/biologics in the first four years after diagnosis; exclusive enteral nutrition [EEN] in the first six months after diagnosis).

Results: 1,229 CD patients (40% female), mean age at diagnosis: 12.54 \pm 3.22 years (females); 12.51 \pm 3.05 years (males), were analysed. Remission at one year is reached by 66.6% females and 65.03% males. Differences between SDS-height and weight at initial documentation and after four years in paediatric-onset CD patients; * < 0.05.

Conclusion: Girls and boys with CD show catch-up weight gain after four years, except in the EEN group stratified for remission

where only boys in remission show weight gain. No single therapy is favourable regarding growth and weight gain, except for EEN who maintain remission.

PIII-5 Growth in childhood-onset ulcerative colitis: data from the CEDATA-GPGE patient registry

I. J. Broekaert¹, A. Schmidt¹, C. Hünslers¹, J. DeLaffolie², CEDATA study group

¹ Paediatric Gastroenterology, University of Cologne; ² Paediatric Gastroenterology, University of Giessen

Introduction: Besides its role in paediatric-onset Crohn's disease, appropriate growth and development is also an important objective in paediatric-onset ulcerative colitis (UC) therapy.

Methods: Children and adolescents with UC from the large patient registry CEDATA-GPGE were included if diagnosed below 18 years of age and more than two follow-up documentations. Group comparison was performed using Student's t test considering sex, clinical remission (R+) or not (R-) at one year, and therapy (corticosteroids [CS]/biologics in the first four years after diagnosis).

Results: 685 UC patients (49% female), mean age at diagnosis: 12.02 \pm 3.67 years (females), 11.86 \pm 3.70 years (males), were analysed. Remission at one year is reached by 70.92% females and 67.24% males with UC. Differences between SDS height and weight at initial documentation and after four years in paediatric-onset UC patients; * < 0.05.

Conclusion: Catch-up weight gain after four years is found in the overall cohort as well as in patients in remission. If stratified for treatment, only females in the overall group treated with corticosteroids and females in the overall group treated with biologics show catch-up weight gain. Catch-up growth is only found in the overall female group, whereas males in this large UC cohort do not show catch-up growth at all.

PIII-6 Acute onset of intestinal failure in a 6-weeks-old boy: early manifestation of autoimmune enteropathy due to STAT-3 gain-of-function mutations

D. Denier, K. Guilcher, J. Spalinger, C. Sokollik, S. Schibli

Division of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Children's Hospital, Inselspital, University of Bern, Switzerland

Introduction: STAT-3 gain-of-function (GOF) mutations cause early-onset autoimmune disease, immunodeficiency and lymphoproliferation. Typical clinical manifestations are growth failure, susceptibility to respiratory infections, autoimmune enteropathy, interstitial lung disease, diabetes, cytopenia, hypogammaglobulinemia or lymphoproliferation. STAT-3 GOF mutations rarely present with severe autoimmune enteropathy in early infancy, and therefore, data regarding clinical outcomes and treatment options are very limited.

Methods: Case report

Results: We report the case of a previously healthy boy, who was presented at the age of eight weeks with acute watery diarrhea and

hypernatremic dehydration. The boy was born at term to unrelated parents with an unremarkable family history. Initially, sepsis was suspected, but no pathogen was detected. Antimicrobial treatment and bowel rest led to clinical improvement, however intestinal failure with severe diarrhea and dependency on parenteral nutrition (PN) continued. The endoscopy showed villous blunting, loss of goblet cells, expansion of the lamina propria, mild neutrophilic cryptitis as well as increased crypt apoptosis. In addition, the autoimmune enteropathy associated 75 kDa antigen was significantly elevated. Genetic testing revealed heterozygotic de novo *STAT3* GOF mutations: *STAT3* c.2144C>T p.(Pro715Leu), rs1064794957.

Immunosuppressive treatment was started with methylprednisolone, subsequently tacrolimus was added due to insufficient response. A few weeks later, the boy could be weaned off PN. However, recurrent episodes of acute watery diarrhea with rapid dehydrations led to frequent admissions for rehydration and intermittent PN. Very high caloric intake was necessary to maintain weight gain and growth along the third percentile, suggesting ongoing intestinal malabsorption. After confirmation of active disease on endoscopy, Ruxolitinib was started at the age of 14 months. Tacrolimus and steroids were stopped. So far, the boy tolerates ruxolitinib very well, without significant side effects. His weight and growth improved to the tenth percentile with a spontaneous reduction of his oral intake to an age-appropriate level. At the current age of 18 months, he is clinically well without severe infections or any other typical symptoms of *STAT3* GOF mutations.

Conclusion: This case with its very early-onset of autoimmune enteropathy illustrates the wide clinical spectrum of *STAT3* GOF mutations. In the short term, ruxolitinib showed a good response without significant side effects. As the prognosis remains uncertain, other treatment options such as stem cell transplantation are currently considered.

Literatur

1. Faletti L. et al. Germline *STAT3* gain-of-function mutations in primary immunodeficiency: Impact on the cellular and clinical phenotype. *Bio-med J.* 2021;44(4):412-21
2. Fabre A et al. Clinical aspects of *STAT3* gain-of-function germline mutations: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(6):1958-69.e9

PIII-7 Mesalazinintoleranz – Differenzialdiagnose bei Schub einer CU

H. Engelhardt¹, A. Leuschner¹, S. Pietzsch-Dotzler²

¹ Kinder gastroenterologie, Kinderkrankenhaus St. Marien, Landshut;

² Kinder- und Jugendmedizin, Kinderkrankenhaus Agatharied

Einleitung: Mesalazin gilt als gut verträgliches Medikament in der Behandlung der Colitis ulcerosa (CU). Bei entzündlichen Schüben der CU erfolgt nach Ausschluss einer infektiösen Ursache und Prüfung der Therapieadhärenz häufig eine Therapieeskalation. In der aktuellen CU-Leitlinie (ESPGHAN 2018) wird bei Schüben sowie bei der akuten schweren CU initial eine Therapiepause von Mesalazin empfohlen, um eine Mesalazinintoleranz

(MI) als Ursache der Symptomatik auszuschließen. Wir berichten über 17 Patient*innen (16 CU unter Mesalazin, 1 MC unter Sulfasalazin [SASP]), bei welchen entzündliche Schübe unter einer Mesalazin- beziehungsweise SASP-Pause innerhalb von einem bis drei Tagen sistierten.

Methodik: Bei allen mit Aminosalizylaten (AZA) behandelten CED-Patient*innen, bei welchen es im Verlauf der Erkrankung zu einem entzündlichen Schub mit blutigen Durchfällen kam, erfolgte nach Ausschluss einer infektiösen Ursache und Prüfung der Therapieadhärenz eine Mesalazinpause unter Beibehaltung der übrigen Dauertherapie. Elf Patient*innen hatten eine Monotherapie mit Mesalazin, sechs hatten eine Begleittherapie (1 × AZA, 2 × IFX, 1 × ADA, 1 × AZA + IFX, 1 × AZA + CsA + Prednisolon). Die Gesamtzahl der Patient*innen mit kolitischen Schüben wurde nicht statistisch erfasst.

Resultate: Bei den hier berichteten 17 Patient*innen kam es unter der Therapiepause von Mesalazin beziehungsweise SASP innerhalb von einem bis drei Tagen zu einer vollständigen Besserung der kolitischen Symptome. Bei zwölf Patient*innen erfolgte mehrere Monate nach Erreichen einer klinischen Remission eine Mesalazinprovokation, die bei zehn Patient*innen innerhalb von wenigen Tagen erneut zu blutigen Durchfällen führte. Bei zwei Patient*innen verlief die Mesalazinprovokation unauffällig. Bei einer weiteren Patientin mit zuvor durch Provokation bestätigter Intoleranz konnte nach Jahren mittels Provokation eine Toleranz gegenüber Mesalazin nachgewiesen werden. Bei fünf Patient*innen wurde die Provokation von den Familien verweigert beziehungsweise nicht durchgeführt.

Schlussfolgerungen: Bei CED-Patient*innen, die unter einer Therapie mit Aminosalizylaten beziehungsweise SASP (blutige) Durchfälle entwickeln, sollte nach Ausschluss einer infektiösen Ursache beziehungsweise einer nicht adäquaten Medikamenteneinnahme eine Therapiepause von Mesalazin beziehungsweise SASP erwogen werden, um eine Mesalazinintoleranz auszuschließen. Somit lassen sich möglicherweise unnötige Therapieeskalationen vermeiden. Eine Provokation zur Bestätigung der Intoleranz sollte angestrebt werden. Hypothesen über mögliche Ursachen einer Mesalazinintoleranz werden diskutiert.

Literatur

1. Turner et al. Management of pediatric ulcerative colitis, Part 1: ambulatory care - an evidence-based guideline from Europeans Crohns and Colitis Organisation and European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(2):257-91
2. Iofel E et al. Mesalamine intolerance mimics symptoms of inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34(1):73-6

PIII-8 Unterschiedliche klinische Erscheinungsbilder von Dünndarmpolypen im Kleinkindalter, dargestellt in zwei Fallbeispielen

L. Fahle¹, I. Broekaert¹, J. Kohaut², M. Dübbbers², K. Beitzel³, F. Körber³, C. Hünseler¹

¹ Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität zu Köln;

² Schwerpunkt Kinderchirurgie, Universität zu Köln; ³ Klinik und Poliklinik für Radiologie, Universität zu Köln

Einleitung: Darmpolypen sind in der Pädiatrie oft asymptomatisch und können eine Ursache für Blutauflagerung im Stuhl sein. Sie befinden sich meist im Rektosigmoid und führen gewöhnlich zu einem erhöhten Calprotectin im Stuhl. Im Kindesalter sind Dünndarmpolypen selten zu finden.

Methodik: Fallpräsentation

Resultate: Fall 1: Ein 18 Monate alter Junge stellte sich wiederholt notfallmäßig mit starken Bauchschmerzen und fraglich einmalig Blut im Stuhl in unserer Kindernotaufnahme vor. Sonografisch zeigte sich eine ileozökale Invagination mit angrenzender Darmwandverdickung, die mehrfach hydrostatisch desinvaginiert wurde. Nebenbefundlich konnte im Verlauf schließlich ein Darmpolyp am Rande der Invagination dargestellt werden. Laborchemisch fanden sich bei dem Jungen bis auf eine Anämie (Hämoglobin 9,0 g/dl) keine Auffälligkeiten. Die Familienanamnese war unauffällig für gastrointestinale Polypen oder Tumoren.

Aufgrund der rezidivierenden Invaginationen wurde die Indikation zur operativen Desinvagination und Polypektomie gestellt, welche bei laparoskopisch frustrierender Reposition schließlich in einer Laparotomie erfolgte. An der Stelle der Invagination konnte eine runde, intraluminale Struktur ertastet werden. Diese wurde reseziert und im Weiteren histopathologisch als der im Ultraschall vorherbeschriebene Polyp identifiziert. Der Rest des Darms war im Tastbefund unauffällig. Seit der operativen Desinvagination und Polypenabtragung kam es bisher zu keiner erneuten Dünndarminvagination und das Kind ist beschwerdefrei.

Fall 2: Ein 15 Monate alter Junge stellte sich mit rezidivierenden, dunklen Blutbeimengungen im Stuhl vor. Die Beschwerden bestanden seit circa zwei Monaten. Laborchemisch fand sich bei dem Kind ein stark erhöhtes Calprotectin im Stuhl ($> 2.000 \mu\text{g/g}$), weitere Blutwerte waren unauffällig (Hämoglobin 11,2 g/dl). Sonografisch zeigte sich eine im linken Mittelbauch gelegene, der Dünndarmwand zuzuordnende, große rundliche Struktur mit radspeichenartiger kräftiger Perfusion, bildgebend gut vereinbar mit einem Polypen. Die Familienanamnese war unauffällig für gastrointestinale Polypen oder Tumoren.

Nach circa vier Wochen konnte, passend zu dann fehlendem Blut im Stuhl und einer Normalisierung des fäkalen Calprotectins ($15 \mu\text{g/g}$), selbiger Dünndarmpolyp sonomorphologisch nicht mehr dargestellt werden, sodass bei Verdacht auf Spontanabgang von einer zuvor geplanten Endoskopie bei anhaltender Beschwerdefreiheit bisher abgesehen werden konnte.

Schlussfolgerungen: Dünndarmpolypen im Kindesalter kommen sehr selten vor. In den oben beschriebenen Fällen waren sie ursächlich für rezidivierende Bauchschmerzen bei intestinaler Invagination beziehungsweise Blutauflagerungen im Stuhl und fäkaler Calprotectinerhöhung. In beiden Fällen konnten die Polypen sonografisch diagnostiziert werden. Sonomorphologisch ist eine zentripetale Gefäßdarstellung sowie Reflexirregularität typisch für das Vorliegen eines Polyps. In Fall 1 konnte dieser histologisch als juveniler Polyp identifiziert werden. Als Nachsorge werden aufgrund des jungen Alters zunächst klinische Kontrollen sowie die Bestimmung von Calprotectin im Stuhl und der Hämooccult-Test empfohlen.

PIII-9 Kosten und Vergütung der diagnostischen (Ileo-) Koloskopie bei Kindern und Jugendlichen

K. Fegelein¹, W. Heinlein¹, D. Nolkemper², S. Buderus³, J. G. Albert⁴, M. Rathmayer¹, A. Krahl⁵

Markus Rathmayer und Andreas Krahl sind gemeinsame Senior-Autoren

¹ *inspiring-health GmbH, München*; ² *Kindergastroenterologie, Kinder- und Jugendmedizin, Asklepios Klinik Nord, Hamburg*; ³ *Kinder- und Jugendmedizin, GFO Kliniken Bonn*; ⁴ *Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Gastrointestinale Onkologie und Pneumologie, Klinikum Stuttgart*; ⁵ *Kindergastroenterologische Ambulanz, Sana Klinikum Offenbach*

Einleitung: Die diagnostische (Ileo-)Koloskopie bei Kindern und Jugendlichen ist zeitlich deutlich aufwendiger als bei Erwachsenen. Ziel dieser Arbeit war es, zu analysieren, ob dieser Mehraufwand durch das aG-DRG-System 2021 sachgerecht vergütet wird oder eine Untervergütung besteht. Im Falle einer Untervergütung sollte ein gezielter DRG-Änderungsantrag formuliert werden, der die Fälle einer sachgerechten Abbildung zuführt.

Methodik: Für die Ermittlung der tatsächlichen Kosten für die diagnostische (Ileo-)Koloskopie bei Kindern und Jugendlichen wurden die Kostendaten von Krankenhäusern herangezogen, die an der Kostenkalkulation des Instituts für Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) teilnehmen. Als Datenquelle diente das DGVS-DRG-Projekt mit §21-KHEntG-Kostendaten von 57 Krankenhäusern von 2019. Ob eine Untervergütung vorliegt, wurde durch den Vergleich der Durchschnittskosten dieser Häuser gegen die vom InEK ausgewiesenen Kosten für die jeweilige DRG überprüft. Zusätzlich wurde untersucht, ob für Häuser, die diese Leistung erbringen, eine Schieflage vorliegt. Im Falle einer Untervergütung und Schieflage sollte eine sachgerechte Vergütung durch die Einreichung eines DRG-Änderungsantrags beim InEK mit dem Vorschlag der Einstufung der (Ileo-)Koloskopie bei Kindern und Jugendlichen in die nächsthöhere DRG sichergestellt werden.

Resultate: Die Analyse der Kostendaten der kalkulierenden Häuser ergab, dass die Fälle von Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahren) mit diagnostischer (Ileo-)Koloskopie am häufigsten in die DRG G67C und G67B eingruppiert wurden. In der G67C hatten die Normallieger im Mittel Mehrkosten von 895 € und in der G67B 1.353 € gegenüber den vom InEK ausgewiesenen Kosten. In beiden DRG überstiegen die Mehrkosten die Standardabweichung der DRG und waren somit als signifikant anzusehen. Aufgrund dessen wurde der DRG-Änderungsantrag beim InEK eingereicht. Bei der Prüfung des Antrags kam das InEK zu dem Ergebnis, dass die Fälle der DRG G67C auch bei einer Aufwertung nach G67B weiterhin nicht sachgerecht vergütet wären. Für das aG-DRG-System 2022 wurde demnach die Aufwertung von Fällen der DRG G67B und G67C mit partieller und totaler Koloskopie und Alter < 16 Jahren in die DRG G67A beschlossen. Die Umsetzung ging damit zum Teil über den vorgeschlagenen Umfang hinaus.

Schlussfolgerungen: Die Untervergütung der diagnostischen (Ileo-)Koloskopie bei Kindern und Jugendlichen konnte mit realen Ist-Kosten nachgewiesen und durch einen DRG-Änderungsantrag behoben werden. Auf Basis der Ergebnisse der Analyse der (Ileo-)Koloskopie bei Kindern und Jugendlichen werden wir un-

tersuchen, ob derartige Unterdeckungen auch bei anderen Verfahren in der gastroenterologischen Pädiatrie bestehen.

Literatur

1. BMG (2021): Krankenhausfinanzierung. Bundesministerium für Gesundheit. Online verfügbar unter www.bundesgesundheitsministerium.de/krankenhausfinanzierung.html, zuletzt geprüft am 5. Januar 2023
2. Destatis (2023): Kontaktformular. Statistisches Bundesamt. Online verfügbar unter www.destatis.de/DE/Service/Kontakt/Kontakt.html, zuletzt geprüft am 6. Januar 2023
3. DGVS (2023): Teilnahme am DRG-Projekt. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen e. V. Online verfügbar unter www.dgvs.de/versorgung/drg-projekt/projektvorstellung/, zuletzt geprüft am 5. Januar 2023
4. Dr. Andreas Tecklenburg (2012): Weiterentwicklung DRG. Medizinische Hochschule Hannover. Online verfügbar unter <https://docplayer.org/24719947-Dr-med-andreas-tecklenburg-vorstand-krankenversorgung-weiterentwicklung-des-drg-systems.html>.
5. InEK (2016): Kalkulation von Behandlungskosten. Handbuch zur Anwendung in Krankenhäusern – Version 4.0, 2016. Online verfügbar unter www.g-drg.de/kalkulation/drg-fallpauschalen-17b-khg/kalkulationshandbuch.
6. InEK (2022a): Abschlussbericht zur Weiterentwicklung des aG-DRG-Systems für 2022. Institut für das Entgeltssystem im Krankenhaus. Online verfügbar unter www.g-drg.de/ag-drg-system-2022/abschlussbericht-zur-weiterentwicklung-des-g-drg-systems-und-report-browser/abschlussbericht-zur-weiterentwicklung-des-ag-drg-systems-fuer-2022, zuletzt geprüft am 9. Januar 2023
7. InEK (2022b): Verfahrensbeschreibung G-DRG-Vorschlagsverfahren. Online verfügbar unter www.g-drg.de/g-drg-vorschlagsverfahren/verfahrenbeschreibung-g-drg-vorschlagsverfahren, zuletzt geprüft am 5. Januar 2023
8. InEK (2023): DRG-Fallpauschalen (§ 17b KHG). Institut für das Entgeltssystem im Krankenhaus. Online verfügbar unter www.g-drg.de/kalkulation/drg-fallpauschalen-17b-khg, zuletzt geprüft am 5. Januar 2023

PIII-10 Patients' and families' views on transition from pediatric to adult care in IBD – data from the CEDNA study

J. Felder¹, M. Berkefeld¹, S. Cantez¹, F. Rommel¹, S. Schumann¹, S. Stricker¹, C. Hieronymi¹, K. Kaul¹, A. Hauer², J. de Laffolie¹

¹ Abteilung für Allgemeinpädiatrie und Neonatologie, UKGM Standort Gießen; ² Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie, Medizinische Universität Graz, Österreich

Introduction: Pediatric-onset inflammatory bowel disease (pIBD) is a chronic disorder of childhood with relevant risks to important phases of development and impaired health-related quality of life. About a quarter of patients with IBD receive their diagnosis before their 20th birthday. To facilitate transition from pediatric to adult care, structured transition programs have been introduced. The aim of this study was to evaluate the awareness and specific views of such programs among patients and parents in the CEDNA cohort.

Methods: CEDNA is a representative questionnaire of adolescents (12–17 years) with pediatric-onset inflammatory bowel disease and parents of children (0–17 years) with pIBD in Germany from October 2021 to April 2022. Both questionnaires were distributed to DCCV (“German Union for IBD”) members, via pediatric gastroenterology centers across Germany and CEDATA GPGE patients, either as paper-based version or online. Statistical analysis included patient characteristic and subgroup analysis towards important aspects and participants of modern IBD care.

Results: 708 parent questionnaires were filled in and 450 patient questionnaires which yielded 1,158 questionnaires for analysis. Only 16% of patients and 12.71% of parents responded they were at least sufficiently informed on transition to adult care. 18.08% of parents reported to have used a transition program for themselves, compared to only 1.11% of patients. Accordingly, a large proportion of patients (37%) articulated the need for more information on the topic. More than 60% of parents replied that the topic of transition would become their focus of interest in the later course of the disease.

Conclusion: While only few reported the use of transition programs, this study shows a need for more information on the process of transition to adult care in pIBD patients. These efforts should be expanded, targeting patient groups more directly.

PIII-11 A novel mutation (c. 311G>C p.; Trp104Ser) in the ARPC1B gene causing vasculitis, immunodeficiency and early-onset inflammatory bowel disease (VEOIBD) – red flags for reassessment

M. Friedt¹, G. Ortner¹, F. Abuhsin¹, I. Willim¹, E. Mayatepek¹, S. Ghosh²

¹ Paediatric Gastroenterology, Department for General Pediatrics, Neonatology and Paediatric Cardiology, Düsseldorf; ² Department for Paediatric Oncology, Hematology and Clinical Immunology, Düsseldorf

Introduction: Several monogenic inflammatory bowel disease (IBD) disorders have been described so far, and the use of next generation sequencing (NGS) plays a major role especially in the disorders of infantile or very early-onset inflammatory bowel disease (VEOIBD). According to current guidelines, an immunologic workup and genetic testing is suggested in all children with VEOIBD. Sometimes a second-look/genetic analysis should be performed due to rapid developments in this field, having implications on specific treatment options in these patients (e.g. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation).

Methods: We report on a patient with infantile-onset IBD, presenting with a novel syndrome of combined immunodeficiency, atopic eczema, IBD and autoinflammation. The monogenic disorder is caused by a mutation in the actin-related protein 2/3 complex subunit 1B (ARPC1B) gene. Heterozygosity of Met694Val in the MEFV-gene (familial mediterranean fever) might be a disease-modifying factor.

Results: In our patient a cow's milk protein colitis had been diagnosed during infancy because of bloody diarrhea and atopic dermatitis. After the introduction of an amino-acid based formula symptoms transiently disappeared. Because of a thrombocytopenic vasculitis and recurrent intestinal bleeding despite strict diet in the follow-up a thorough workup including immunologic workup, endoscopy and genetic testing (NGS) were initiated. Remission of the pancolitis was induced and maintained with mesalazin. The NGS panel only revealed heterozygosity for FMF (familial mediterranean fever – M694V mutation). However, an additional treatment with colchicine was started. Due to recurrent infections, persisting thrombocytopenic vasculitis and recurrent episodes with bloody stools despite treatment a second genetic workup was initiated. A most probable pathogenic mutation in the ARPC1B

gene could be detected, which is a key molecule driving the dynamics of the cytoskeleton. This novel syndrome is associated with a combined immunodeficiency, thrombocytopenia, autoinflammation and intestinal inflammation. To date, only few patients have been diagnosed worldwide, so treatment options have to be discussed individually.

Conclusion: This case of a new genetic disorder resulting from a mutation in the *ARPC1B* complex emphasizes, that investigations (including genetic analysis) in patients with early-onset IBD should be regularly reassessed, especially if there are red flag signs (e.g. age of IBD onset, comorbidity). Suspicion of monogenic IBD, a close and multidisciplinary follow-up in early IBD and the second genetic workup revealed this new and rare monogenic form of autoinflammatory disease including IBD having implications on specific treatment options, including hematopoietic stem cell transplantation.

PIII-12 Safety and efficacy of long-term faecal microbiota transfer in very early-onset inflammatory bowel disease

T. Fritz, C. Hünseler, I. Broekaert

Paediatric Gastroenterology, University of Cologne

Introduction: Faecal microbiota transfer (FMT) in inflammatory bowel disease (IBD) is currently receiving increasing interest as dysbiosis may play a major role in the pathogenesis of ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). There is growing evidence for safety and efficacy of FMT in children with *Clostridium difficile* infection, but little data exist in IBD, especially regarding long-term maintenance of remission [1, 2, 3].

Methods: We present two very early-onset IBD patients (11-year-old male with UC [1]; 14-year-old male with CD [2]) who started FMT after a steroid refractory course and only partial remission under anti-TNF- α therapy. FMT was initially administered via colonoscopy followed by rectal enemas, administered weekly by parents after donor stool preparation. Follow-up has been carried out since the beginning of FMT in July 2019 [1] and November 2021 [2] at the University Hospital Cologne. Clinical symptoms, nutritional status, adverse events and presence of remission were monitored. Stool samples were obtained for further microbiota analysis.

Results: Long-term FMT via rectal enemas was performed successfully by the parents and was well tolerated. No relevant adverse events (e.g. IBD flares, fever, infections) or long-term side effects were documented. Both patients showed clinical improvement and a decrease in faecal calprotectin in the following months. Case 1 achieved stable steroid-free remission, and even anti-TNF therapy could be terminated. In case 2 partial remission with clinical improvement could be achieved, but there is still insufficient catch-up growth and weight gain. Further long-term monitoring will reveal if complete remission can be achieved by continuing FMT.

Conclusion: Follow-up over three years in UC and one year in CD demonstrate parental home FMT as a well tolerated therapy without relevant long-term side effects. One patient with UC achieved stable remission, whereas the other patient with CD showed an improvement of the disease course.

Literatur

1. Bernard R et al. Fecal microbiota transplantation and microbial therapeutics for the treatment of clostridioides difficile infection in pediatric patients. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021;17;10(Supp_3):558-63
2. Imdad A et al. Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11(11):CD012774
3. Pai N et al. Results of the first pilot randomized controlled trial of fecal microbiota transplant in pediatric ulcerative colitis: lessons, limitations, and future prospects. *Gastroenterology.* 2021;161(2):388-93.e3

PIII-13 Einsatz des Magenballons bei Kindern und Jugendlichen mit extremer Adipositas

P. Gerner¹, U. Teufel-Schäfer², N. Schäfer², I. Liebold², C. Forster²

¹ Kinderklinik, Ortenau Klinikum, Offenburg; ² Universitätskinderklinik Freiburg

Einleitung: Magenballons werden im Erwachsenenalter seit über 30 Jahren eingesetzt. Für das Jugendalter wurde ihr Einsatz bislang nur in fünf Studien an 76 Patienten untersucht. Die berichtete Gewichtsabnahme nach sechs Monaten zeigte eine Reduktion von 5–15 % des Übergewichts.

Methodik: Bei 18 Kindern und Jugendlichen (11–19 Jahre) mit extremer Adipositas (BMI > 99. P.) wurde endoskopisch ein Magenballon eingelegt. Wir wählten den Orbera 365, da er ein Jahr lang im Magen verbleiben kann. Aufgrund der SARS-CoV-2-Pandemie wurde begleitend keine strukturierte Sport-/Ernährungs-/Verhaltenstherapie durchgeführt.

Resultate: Insgesamt wurde ein durchschnittlicher Gewichtsverlust von 12 % des Übergewichts erreicht. Acht Kinder verloren mindestens 10 %, fünf Kinder sogar 20–38 % des Übergewichts und profitierten somit deutlich von der Therapie. Allerdings nahmen acht Patienten kein Gewicht ab oder nahmen sogar zu.

Es wurden keine schweren unerwünschten Wirkungen beobachtet. 16 Patienten hatten nach Balloneinlage Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Völlegefühl für ein bis fünf Tage. Bei einem Patienten musste der Ballon aufgrund anhaltender mäßiger Bauchschmerzen nach drei Monaten frühzeitig entfernt werden.

Die endoskopische Platzierung ist leicht erlernbar. Zur sicheren Platzierung gibt es beachtenswerte Erfahrungen. Insbesondere muss bei der Entfernung des Ballons darauf geachtet werden, dass ein eigens dafür vorgesehenes Extraktionsdevice vorhanden ist. Die Bergung des Ballons mit einer Fremdkörperfasszange ist schwierig.

Schlussfolgerungen: Der Magenballon stellt eine Option zur kurzzeitigen Gewichtsreduktion dar. Da konservative Therapien im Sinne einer Lifestyle-Intervention in der Regel nur zu einer geringfügigen Gewichtsreduktion führen, ist diese endoskopische Therapie, neben medikamentösen (Liraglutid) und operativen Maßnahmen, ein weiterer Therapiepfiler. Die Kombination mehrerer Therapien, beispielsweise einer zusätzlichen Lifestyle-Intervention und/oder einer medikamentösen Therapie, potenziert die Gewichtsreduktion und sollte nach Möglichkeit zusätzlich durchgeführt werden.

PIII-14 Langliegende Knopfzellularien: lebensgefährlich und nichts für den Endoskopiker

P. Gerner

Kinderklinik, Ortenau Klinikum, Offenburg

Einleitung: Bei ösophagealer Lage einer Knopfzellularie wird vielerorts reflexartig eine Notfallendoskopie eingeleitet. Sollte die Knopfzellularie allerdings längere Zeit im Ösophagus liegen, meist aufgrund unbeobachteter Ingestion, kann die Ösophaguswand perforiert und dahinterliegende mediastinale Strukturen können betroffen sein. Besonders schwerwiegend ist die Arrosion der Aorta.

Methodik: Literaturrecherche über Todesfälle nach Knopfzellularie-Ingestion. Es wurden 20 Fälle recherchiert, die aufgrund ösophagealer Lage einer Knopfzellularie verstarben.

Resultate: 16 von 20 Kindern starben an Massenblutungen durch aortoösophageale Fisteln.

Schlussfolgerungen: Kinder mit langliegender Knopfzellularie im Ösophagus müssen primär durch eine aussagekräftige CT untersucht werden. Fokus in der radiologischen Beurteilung ist dabei nicht der Ösophagus, sondern es sind die umgebenden Organe, insbesondere die Aorta. Die Knopfzellularie kann dabei Artefakte erzeugen, die die Beurteilung großer Gefäße erschweren. Sollte es Hinweise auf eine Verletzung der Aorta geben, darf *nicht* endoskopiert werden. Interdisziplinär müssen ein interventioneller Kinderkardiologe, Kinderherzchirurg und Radiologe beurteilen, ob eine Stentplatzierung oder eine offene Thorakotomie zum Schutz der Aorta eingesetzt werden muss. Sollte die Entscheidung zur Endoskopie getroffen werden, muss nach der Endoskopie eine zweite CT erfolgen, um artefaktfrei und nach endoskopischer Manipulation die umliegenden Organe erneut beurteilen zu können.

Die Frage, ab welcher Liegezeit der Knopfzellularie dieses Vorgehen zu wählen ist, kann aufgrund der Datenlage nicht beantwortet und sollte diskutiert werden. Neben der Liegezeit ist auch die Batterieladung ein wichtiger Einflussfaktor für das Schädigungsrisiko. Bei Liegezeiten über acht bis zwölf Stunden sollte meines Erachtens eine CT durchgeführt werden.

PIII-15 (Pan-)Hypopituitarismus als seltene Ursache einer neonatalen Cholestase

L. Grote¹, C. Kiewert², E. Lainka¹, D. Pilic¹, B. Prusinskas¹, S. Kathemann¹

¹ Kindergastroenterologie/Hepatology, Universitätsklinikum Essen;

² Kinderendokrinologie, Universitätsklinikum Essen

Einleitung: Eine neonatale Cholestase entwickelt sich innerhalb der ersten Lebenswochen und ist durch eine Störung der Ausscheidung von Bilirubin und/oder der Gallensäuren gekennzeichnet. Die Transaminasen sind meistens, aber nicht immer erhöht. Die Ätiologie der neonatalen Cholestase ist variabel. Ein (zentraler) Hypokortisolismus kann über eine Beeinflussung des Gallenflusses zu einer in der Regel reversiblen Cholestase führen. Insbesondere bei angeborener Fehlanlage der Hypophyse können auch die somatotrope, die thyreotrope und die gonadotrope Achse betroffen sein. Ziel unserer Untersuchung war die Identifikation und Beschreibung des Krankheitsverlaufs von Patienten mit neonataler Cholestase und Hypokortisolismus/Hypopituitarismus.

Methodik: Eingeschlossen wurden alle Patienten, die mit neonataler Cholestase und hypophysären Hormonausfällen seit 2010 am Universitätsklinikum Essen gesehen wurden. Beschrieben werden die klinische Symptomatik sowie die Laborwerte bei Manifestation sowie der Verlauf nach Start der Therapie.

Resultate: Vier Patienten (3 männlich, 1 weiblich) mit einer neonatalen Cholestase und einem zentralen Hypokortisolismus (Kortisolspiegel 8 Uhr morgens, 1,3 µg/dl ± 1 µg/dl) wurden am Universitätsklinikum Essen behandelt. Alle vier Patienten präsentierten sich postnatal mit Hypoglykämien (20 mg/dl, ± 17,5), sodass bei allen Patienten initial eine intravenöse Zufuhr von Glukose notwendig war. Das direkte Bilirubin betrug 5,7 mg/dl (± 1,9 mg/dl), das Gesamtbilirubin 8,5 mg/dl (± 4,1 mg/dl). Bei Aufnahme zeigte sich bei allen Patienten eine Erhöhung der Transaminasen bei meist normwertiger γ-Glutamyltransferase (GOT 263 U/l, ± 166,7 U/l; GPT 108,6 U/l, ± 60,6 U/l; gGT 163,5 U/l, ± 186,8 U/l). Ein Patient der Kohorte wies eine Lebersynthesestörung auf (Quick 48%, Albumin 3,3 g/dl); bei diesem Kind war der Verlegungsgrund in unser Zentrum ein vermutetes akutes Leberversagen. Eine Leberbiopsie wurde bei einem der vier Patienten durchgeführt, bei diesem Patienten zeigte sich eine Riesenzellhepatitis. Drei der vier Patienten präsentierten sich mit einem partiellen Hypopituitarismus. Der erste Patient dieser Kohorte wies initial einen Ausfall der somatotropen und kortikotropen Achse auf. Nach circa zwei Jahren zeigte sich ein sequenzieller Ausfall der thyreotropen Achse. Zunächst kein Ausfall der gonadotropen Achse. Der zweite Patient präsentierte sich initial mit einem Wachstumshormonmangel, einem Hypokortisolismus und einer Hypothyreose. Bei dem dritten Patienten zeigten sich initial ein Hypokortisolismus und ein Wachstumshormonmangel. Bei Patient 2 und 3 konnte eine gonadotrope Insuffizienz altersbedingt anhand der basalen Labordiagnostik nicht diagnostiziert werden. Der vierte Patient wies einen Panhypopituitarismus auf. Eine Fehlanlage der Hypophyse zeigte sich bei allen vier Patienten. Nach Beginn der Hydrokortisontherapie beziehungsweise der Therapie der anderen hypophysären Ausfälle kam es bei allen Patienten zur Besserung oder Normalisierung der Cholestaseparameter.

Schlussfolgerungen: Ein Hypokortisolismus im Rahmen eines (Pan-)Hypopituitarismus stellt bei Patienten mit einer neonatalen Cholestase sowie postnatalen Hypoglykämien eine seltene, jedoch wichtige Differenzialdiagnose dar. Eine Substitution der fehlenden Hormone führt zu einer Normalisierung der Transaminasen und des Bilirubins. Ein sequenzieller Ausfall der hypophysären Achsen ist möglich. Bei multiplen kongenitalen hypophysären Hormonausfällen ist eine ursächliche Anlagestörung der Hypophyse sehr wahrscheinlich.

Literatur

1. Feldmann AG et al. Neonatal cholestasis. *Neoreviews*. 2013;14(2): 10.1542/neo.14-2-e63
2. Kaufmann FR et al. Neonatal cholestasis and hypopituitarism. *Arch Dis Child*. 1984;59(8):787-9

PIII-16 Psychosoziale Faktoren bei pädiatrischer CED – berichtet von Jugendlichen und Eltern – Daten aus der CEDNA-Studie

C. Hieronymi, F. Rommel, K. Kaul, S. Cantez, E. Alexanidou, S. Schumann, B. Brosig, J. De Laffolie, S. Stricker

Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Gießen

Einleitung: Kinder und Jugendliche mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) leiden häufiger unter psychischen Belastungen als gesunde Gleichaltrige. Die bisherige Forschung hat keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen Depression, Angst und pädiatrischer CED ergeben, aber eine signifikante Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gLQ) gezeigt. Da adaptive Bewältigungsmechanismen nachweislich einen positiven Einfluss auf die gLQ haben und daher als Resilienzfaktor untersucht werden könnten, haben wir in unserem Fragebogen verschiedene Bewältigungsmechanismen sowie Emotionen im Zusammenhang mit CED erfasst. Wir untersuchten auch die Prävalenz psychischer Erkrankungen und die Inanspruchnahme psychotherapeutischer Behandlung.

Methodik: CEDNA ist eine deutschlandweite Online- und Papierbefragung, die von Oktober 2021 bis April 2022 durchgeführt und über die DCCV (Deutsche CED-Vereinigung) und das Patientenregister CEDATA-GPGE verteilt wurde.

Resultate: Die Umfrage umfasste 1.158 Teilnehmer, davon 450 Jugendliche im Alter von zwölf bis 17 Jahren und 706 Eltern von Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren, die an einer CED leiden. Erhoben wurden demografische Daten, Aspekte des psychischen Wohlbefindens der Kinder sowie der Eltern in Bezug auf die Krankheit und Bewältigungsstrategien. Mehr als die Hälfte der Jugendlichen (52,9 %) gab an, mit ihren Emotionen im Zusammenhang mit ihrer CED gut umgehen zu können, 29,6 % können ihre Emotionen größtenteils bewältigen, während 5,6 % ihre Emotionen nur wenig und 1,3 % überhaupt nicht bewältigen können. Negative Emotionen im Zusammenhang mit der chronischen Krankheit wie Unsicherheit (31,8 %), Traurigkeit (23,6 %), Angst (14,7 %) und Scham (12 %) zeigen das Spektrum der internalisierenden Symptome. Bei den Eltern sind Gefühle wie Angst um die Zukunft des Kindes (62,6 %), Unsicherheit (61,3 %), allgemeine Angst (55,8 %) und Depression (46,6 %) stark ausgeprägt. Die Mehrheit der Jugendlichen nutzt aktive Bewältigungsmechanismen im Umgang mit ihrer CED (rund 70 %).

Schlussfolgerungen: Eine regelmäßige Bewertung des psychischen Wohlbefindens von Kindern und Jugendlichen mit CED ist notwendig. Auch die psychische Belastung der Eltern sollte angemessen berücksichtigt werden.

Das CED-KQN-Projekt wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gefördert (CEDKQN, VSF1705).

PIII-17 Clinical features of COVID-19 infection in children with chronic intestinal failure

J. Hilberath^{1,3}, F. Winkler^{1,3}, F. Rieger^{1,3}, L. Heister^{1,3}, C. Slavetinsky^{2,3}, S. Warmann^{2,3}, E. Sturm^{1,3}

¹ Paediatric Gastroenterology and Hepatology, Department of Paediatrics, University Hospital Tuebingen; ² Department of Paediatric Surgery and Paediatric Urology, Department of Paediatrics, University Hospital Tuebingen; ³ Center of Chronic Intestinal Failure and Intestinal Rehabilitation, Tuebingen

Introduction: The clinical effects including gastrointestinal symptoms of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on children with intestinal failure (IF) have not been described yet. Studies in > 1,500 children with COVID-19 infection but without IF have shown a high frequency of gastrointestinal (GI) dysfunction (8.8–31 %) [1, 2, 3]. Aim: to evaluate the clinical course of children with IF that contracted COVID-19.

Methods: Between December 2020 and November 2022, parents of children with chronic IF in our intestinal rehabilitation (IR) centre were interviewed about COVID-19 infection and disease course using a standardised data protocol. Ethics review board approved the study (195/2020/BO2).

Results: 127 families presented at our IR centre during this period: 25 children with chronic IF and parenteral nutrition (52 % female patients, mean age 6.8 years, 68 % short-bowel-syndrome, 24 % motility disorder, 8 % mucosal enteropathy) reported a confirmed COVID-19 infection. One patient was asymptomatic, none died, 20 % had to be hospitalized. Most frequent symptom was fever (72 %), followed by signs of airway infection (56 %). Three patients required respiratory support (1 × intubation, 1 × non invasive ventilation, 1 × oxygen supply). Twelve patients (48 %) presented with gastrointestinal symptoms: 66.7 % diarrhea or increased stoma losses, 33.3 % nausea and vomiting, 16.7 % abdominal pain. Five patients (20 %) lost weight and eight children (32 %) needed additional intravenous fluids during their illness. 21 patients were not vaccinated. Although vaccination was available at time of infection, only four of 14 patients over five years of age were fully vaccinated; only one of these four had signs of GI dysfunction.

Conclusion: Children with IF and COVID-19 infection are at risk for GI symptoms including weight loss, hospitalization and need for additional intravenous fluids. Vaccination against COVID-19 may alleviate GI dysfunction in IF patients.

Literatur

1. Lu X et al. SARS-CoV-2 Infection in children. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1663-5
2. Stopyra L et al. Characteristics of hospitalized pediatric patients in the first five waves of the COVID-19 pandemic in a single center in Poland – 1407 cases. *J Clin Med.* 2022;11(22):6806
3. Ashktorab Y et al. COVID-19 pediatric patients: gastrointestinal symptoms, presentations, and disparities by race/ethnicity in a large, multicenter US study. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1842-4

PIII-18 Autologous fecal microbiota transfer in pediatric Crohn's disease patients under treatment with exclusive enteral nutrition harbors major challenges – a feasibility test

H. Hölz¹, J. Heetmeyer¹, A. Tsakmaklis², A. Hiergeist³, K. Siebert¹, F. De Zen¹, D. Häcker⁴, A. Metwaly⁴, K. Neuhaus⁵, A. Gessner³, M. J. Vehreschild^{2,6}, D. Haller^{4,5}, T. Schwerd¹

¹ Department of Paediatric Gastroenterology and Hepatology, Dr. von Hauner Children's Hospital, LMU University, Munich; ² Department of Clinical Microbiomic Research, Department of Inner Medicine I, University Hospital Cologne; ³ Institute for Microbiology and Mikrobiologie und Hygiene, University Hospital Regensburg; ⁴ Department of Food and Immunology, Technical University Munich, Freising; ⁵ ZIEL-Institute for Food and Health, Technical University Munich, Freising; ⁶ Department of Infectiology, Medical Hospital II, University Hospital Frankfurt

Introduction: Exclusive enteral nutrition (EEN) is a highly effective therapy for remission induction in pediatric Crohn's disease (CD) but relapse rates after return to a regular diet are high. Autologous fecal microbiota transfer (FMT) using stool collected during EEN-induced clinical remission might represent a novel approach to maintaining the benefits of EEN. We assessed the feasibility of at-home stool donation for autologous FMT in a pre-clinical study.

Methods: Pediatric CD patients treated with EEN provided fecal material at home which was shipped at 4°C to an FMT laboratory for FMT capsule generation and extensive pathogen safety screening (51 pathogens and drug-resistant strains or genes). Microbial community composition of samples taken before and after shipment and after encapsulation was characterized using 16S rRNA amplicon sequencing.

Results: Seven pediatric patients (mean age 13.8 ± 2.1 years) with ileo-/colonic CD and mostly moderate to severe activity provided fecal material for nine test runs after at least three weeks of nutritional therapy. Refrigerated shipment failed in one case. FMT capsules were successfully generated in 6/8 deliveries, but stool weight and consistency varied widely. Transport and processing of fecal material into FMT capsules did not fundamentally change microbial composition but microbial diversity was < 20 genera in 3/9 samples. Stool safety screening was positive for potential pathogens or drug resistance genes in 8/9 test runs.

Conclusion: High pathogen burden, low-diversity microbiota and practical deficiencies of EEN-conditioned fecal material might render autologous capsule-FMT an unsuitable approach as maintenance therapy for pediatric CD patients.

PIII-19 ME/CFS – eine schwere und wenig bekannte Erkrankung

P. Gerner, L. Lyczak

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ortenau Klinikum, Offenburg

Einleitung: Die myalgische Enzephalomyelitis/das chronische Fatigue-Syndrom (ME/CFS) ist eine kaum erforschte Erkrankung. Wichtigster diagnostischer Hinweis ist, dass die Patienten auf geringe Belastungen mit einer deutlichen und oft über Wochen oder

Monate anhaltenden Symptomverschlechterung reagieren, der postexertionellen Malaise (PEM). In ihrer schwersten Ausprägung werden zuvor gesunde Kinder und Jugendliche bettlägerig und können einfache Alltagssituationen kaum noch bewältigen.

ME/CFS ist eine komplexe Erkrankung, die oft im Nachgang von Infektionen auftritt. Nicht selten spielt das Epstein-Barr-Virus (EBV) eine Rolle. Autoantikörper, beispielsweise gegen β 2-adrenerge Rezeptoren, könnten zumindest bei einem Teil der Erkrankten eine Rolle spielen. Kausale Therapieversuche sind unter anderem die Immunadsorption oder die B-Zell-Depletion durch Rituximab, werden aber erst evaluiert. Schwer betroffene Patienten können das Haus nicht verlassen und keine medizinischen Einrichtungen aufsuchen. In Deutschland sind schätzungsweise 40.000 Kinder und Jugendliche betroffen. Häufige Symptome sind chronische Schmerzen, Abgeschlagenheit, Schlaflosigkeit und vegetative Dysregulation wie orthostatische Probleme und inadäquate Tachiekardie (POTS). Im Gegensatz zu anderen Fatigue-Erkrankungen führt eine Aktivierung der Patienten zu einer Verschlechterung der Symptomatik.

Die mit dem ME/CFS einhergehende Komplexität des Beschwerdebildes stellt für die betroffenen Kinder und Jugendlichen und ihre Familien zudem eine erhebliche psychische Belastung dar. Hierbei bedarf es zunächst einer klaren Abgrenzung von psychischen Störungsbildern, wie einer Konversionsstörung, einer artifizialen Störung oder einer affektiven Störung, um möglichen Stigmatisierungen und Generalisierungen der Symptomatik entgegenwirken zu können. Außerdem wird dadurch für die Betroffenen die Möglichkeit geschaffen, die erforderlichen, individuell angepassten psychologischen und psychotherapeutischen Unterstützungsmaßnahmen gemeinsam gestalten zu können. Durch diese Interventionsmaßnahmen können Familien nicht nur in akuten Belastungsphasen, sondern auch präventiv hinsichtlich der Entwicklung psychischer Folgeerkrankungen entsprechend unterstützt werden.

Methodik: Fallpräsentation.

Resultate: 2014: zwölfjähriges Mädchen, gute Gymnasial-Schülerin, Hobbies: zwei Tanzgruppen, Volleyball

9/2015: zunehmende Müdigkeit und abnehmende Muskelkraft (kann Tasche nicht mehr tragen), schafft keine ganze Schulwoche mehr, obwohl sie in die Schule will. Vermehrtes Schlafbedürfnis

2016–2018: Freunde und Hobbies teilweise möglich, kein Schulsport. Temperaturregulationsstörung: friert auch im Sommer. Haut fühlt sich auch in praller Sonne kalt an

9/2018: Schwindel, kompletter Leistungsabfall, keine lange Gehstrecke möglich, „Knochenschmerzen“, Morgensteifigkeit, Gesicht morgens verquollen. Griffkraft deutlich reduziert

Bis 2/2019: langsame Erholung im Sinne eines vermehrten Schulbesuchs

7/2019: Diagnose ME/CFS

12/2020: Nach Klinikaufenthalt totaler Leistungsabfall. 24/7 bettlägerig, Eindrücken von Adventskalendertüren nicht mehr möglich

2021: Online-Schule selten möglich

2022: Im Laufe des Jahres minimale Erholung, aber immer noch ohne Energie, Aufwachkampf über 1,5 Stunden, weiterhin 24/7 bettlägerig, an guten Tagen kurzes Spielen mit einer Handvoll Lego. Sonst Liegen in abgedunkeltem, geräuscharmem Zimmer.

Schlussfolgerungen: Den Alltag eines schwer an ME/CFS erkrankten Menschen kann man sich als Leben mit einem nur 1–5 % geladenen Akku vorstellen. Da jegliche Diagnostik die Erkrankung durch Überanstrengung verschlechtern kann, ist ein frühzeitiges Erkennen wichtig, um unnötige Vorstellungen oder Reha-Aufenthalte zu vermeiden. Die Versorgung dieser schwerkranken Patienten ist im derzeitigen Gesundheitssystem nicht vorgesehen und bedarf dringender Verbesserung.

PIII-20 Pleuropericarditis and ascites in an 8-year-old boy with newly diagnosed inflammatory bowel disease and treatment with mesalamine: a case report

B. Pelzl, A. Senning, C. Posovszky

Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Eleonore Foundation, University Children's Hospital Zurich, Switzerland

Introduction: Pleuropericarditis is considered a rare but potentially serious extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease (IBD). Mesalamine is an effective drug to treat colitis that is widely used, as it is non-immunosuppressive and has a favourable safety profile. However, several side effects, including pleuropericarditis, have been reported in association with the use of mesalamine. We report a case of pleuropericarditis and ascites in an 8-year-old boy who initially received mesalamine for the treatment of newly diagnosed unclassified IBD (IBD-U).

Methods: This is a retrospective case analysis including clinical findings and endoscopic, histological, sonographic, and laboratory investigations collected from hospital record. The child's parents have agreed to the publication.

Results: An 8-year-old boy of Jewish origin suffering from bloody diarrhea, abdominal pain and weight loss showed inflammatory changes endoscopically from the right colonic flexure to the rectum suggestive of IBD. Interestingly, histology showed signs of infection with *Entamoeba histolytica* in addition to nonspecific inflammatory features. The possible *Entamoeba* infection, without microbiological evidence in the stool, was treated orally with metronidazole for ten days. Furthermore, the patient was diagnosed with IBD-U on suspicion and therefore received a standard dose of mesalamine as induction therapy (75 mg/kg body weight).

One month after initiation of mesalamine therapy, the patient presented with worsening general condition and tachycardia. Ultrasound showed a massive circular pericardial effusion, a bilateral pleural effusion and ascites. This was successfully drained with pericardiocentesis and pleural puncture. In addition, treatment with cortisone was started and mesalamine was discontinued. The microbiological and cellular examination of the pericardial and pleural effusion showed no evidence of an infectious cause. Likewise, the colonoscopy performed promptly showed no more histological signs of an *Entamoeba* infection, but continued to show a chronic intestinal inflammation, which in the course of steroid therapy showed a clinical remission.

As maintenance therapy, the patient received vedolizumab, as a new administration of mesalamine was not advocated by the parents and the immunological clarification had not yet been completed. A comprehensive immunological examination revealed no

signs of impaired humoral or cellular immunity. After six months, remission regarding IBD-U has remained even after discontinuation of steroids and there was no recurrence of pericardial or pleural effusions or ascites.

Conclusion: Several cases of non-infectious pericarditis, pleuritis or pleuropericarditis associated with the use of mesalamine have been described in the literature. Our patient, who was diagnosed with IBD-U, developed pericardial and pleural effusion and ascites during therapy with mesalamine. There were also histological signs of infection with *Entamoeba*. Again, pericarditis and/or pleuritis associated with *Entamoeba histolytica* infection are found in the literature. However, the vast majority of these patients had liver lesions breaching the pericardium or pleura, which in our case could be excluded by abdominal ultrasound examinations, and stool samples for *Entamoeba histolytica* were repeatedly negative. Finally, non-infectious pericarditis and pleuritis have also been described as extraintestinal manifestations of IBD, but no relapse has been occurred since discontinuation of immunosuppressive therapy. Since reintroduction of mesalamine therapy was out of the question in our patient, it cannot be proven whether the pleuropericarditis was triggered by mesalamine.

PIII-21 Comparison of quality of life between children and adolescents with coeliac disease and inflammatory bowel disease – a survey among patients and their caregivers

F. Petersen, I. J. Broekaert, C. Hünsele

Paediatric Gastroenterology, University of Cologne

Introduction: Aim of this study was to evaluate and compare health-related quality of life (QoL) in paediatric coeliac disease (CeD) and inflammatory bowel disease (IBD) patients and to determine specific factors contributing to QoL.

Methods: Children from three to 18 years of age diagnosed with either CeD or IBD and their parents filled in two questionnaires: the PedsQL™ 4.0 SF 15 and the PedsQL™ 3.0 GIS Scale. The scores of the questionnaires were compared using Mann Whitney U test. Correlation with clinical data was analyzed.

Results: 220 participants from 119 families were enrolled (CeD: n = 67; IBD: n = 52). Perceptions of QoL in children with CeD or IBD are comparable to each other without significant differences between total scores of both questionnaires (SF 15 total score: 83.49 [CeD] vs. 85.39 [IBD] p = 0.13; GIS total score: 83.95 [CeD] vs. 88.25 [IBD] p = 0.09). However, differences in subcategories were found. In CeD patients, emotional functioning (p = 0.04), food and drink limits (p < 0.01), trouble swallowing (p = 0.02) and heart burn and reflux (p < 0.01) were significantly related to a poorer QoL. IBD patients had significantly lower scores regarding the Blood in Poop scale (p < 0.01).

Comparing perceptions of parents, similar results of impaired QoL were shown (CeD: emotional functioning [p = 0.02], food and drink limits [p < 0.01]; IBD: blood in poop scale [p < 0.01]). According to univariate regression, SF 15 total scores (CeD: p = 0.02; IBD: p < 0.01) and GIS total score (IBD: p < 0.01) rated by parents were significantly lower with elevated transglutaminase-IgA, respectively calprotectin.

Conclusion: Although both disease entities may vary in their clinical appearance as well as problems and limitations in daily life, perceptions of QoL are comparable to each other. Yet, we discovered disease-specific domains contributing to a partly lower QoL.

PIII-22 Ein anti-TNF- α -induziertes Lupus-Syndrom (Atil) – oder doch eine Autoimmunhepatitis unter Infliximab-Therapie?

O. Raecke, A. Horrer, C. von Schnakenburg

Klinik für Kinder und Jugendliche, Klinikum Esslingen

Einleitung: Die Kenntnis immunologischer Reaktionen beim Einsatz von Biologika wächst zunehmend, wenn auch die Pathogenese weiterhin nicht geklärt ist. Dies gilt auch für die Anti-TNF- α -Antikörper. Insbesondere nehmen Publikationen zu medikamentös induzierten Autoimmunhepatitiden (DI-AIH) und anti-TNF- α -induzierten Lupus-Syndromen (ATIL) unter der Behandlung mit Anti-TNF- α -Antikörpern zu. Wir berichten von einer 15-jährigen Patientin mit Colitis ulcerosa, die im Rahmen der Behandlung mit Infliximab das Bild einer eindrucksvollen (auto-)immunologischen Reaktion entwickelte.

Methodik: Kasuistik

Resultate: Im Alter von 13 Jahren wurde bei unserer Patientin die Diagnose einer Pancolitis ulcerosa, p-ANCA positiv, gestellt. Nach initial unkompliziertem Verlauf unter Mesalazin nach einem Jahr akute Exazerbation mit steroidrefraktärem Verlauf. Beginn einer Anti-TNF- α -Therapie mit Infliximab mit gutem Ansprechen und rascher Remissionsinduktion. Nach acht Monaten spiegelkontrollierter Behandlung mit Infliximab erstmaliger milder Anstieg der Transaminasen. Im Verlauf stellte sie sich mit anhaltend erhöhten Transaminasen (GOT 92 U/l [< 50], GPT 94 U/l [< 45], γ GT 20 U/l [< 23]), Fieber, Arthralgien, schuppig-erythematösen Hauteffloreszenzen im Gesicht und reduziertem Allgemeinzustand vor. Laborchemisch Nachweis von erhöhtem IgG (25,82 g/l [7–16]), ANA-Titer (1:10.240) und SMA-Titer (1:160 [$< 1:80$]). Anti-dsDNA-Autoantikörper negativ, Histon-Autoantikörper negativ, ENA-Screen negativ, LKM1 und SLA negativ, infektiologisch unauffällig. Leberbiopsie bei Verdacht auf (DI-)AIH mit histologischem Nachweis einer diskreten Fibrose auf dem Boden einer chronischen Hepatitis mit minimaler Grenzonenaktivität ohne eindeutige Zeichen einer AIH (Referenzpathologie), am ehesten medikamentös induzierte Hepatitis. Keine Nephritis. Erstmaliger Nachweis von Anti-Infliximab-Antikörpern. Unter dem Verdacht auf ATIL beziehungsweise den Differenzialdiagnosen DI-AIH, AIH Typ I Beenden von Infliximab und Beginn einer Steroidtherapie mit 20 mg/d bei unzureichender Besserung. Umstellung der immunsuppressiven Dauermedikation bei Colitis ulcerosa auf Azathioprin. Nach Ausschleichen der Steroide über sechs Wochen erneuter Beginn der Arthralgien und Hauteffloreszenzen im Gesicht. Nochmalige Steroidtherapie (20 mg/d) mit Reduktion über zwölf Wochen auf 5 mg täglich und Behandlung über insgesamt sechs Monate mit 5 mg/d. Unter der Behandlung Normalisierung der Transaminasen, Arthralgien und Hauteffloreszenzen, Rückgang der ANA und des IgG. Seit über einem Jahr nun ist die Patientin unter Azathioprin und Mesalazin in Remission ihrer Colitis

beschwerdefrei mit normalen Transaminasen, IgG und nahezu normalisierten ANA (1:80), SMA nicht mehr nachweisbar.

Schlussfolgerungen: Bei der von uns vorgestellten jugendlichen Patientin zeigte sich unter der Infliximab-Therapie eine autoimmunologische Reaktion, die nach Absetzen von Infliximab mit Steroidbehandlung über acht Monate abklang. Aufgrund der unzureichenden Besserung der klinischen Symptomatik war eine Steroidtherapie notwendig, das alleinige Absetzen des Infliximabs war nicht ausreichend.

Der klinische Verlauf spricht der aktuellen Literatur folgend eher für das Vorliegen einer DI-AIH durch Infliximab. Hierbei können auch die typischen serologischen Marker einer AIH Typ I mit erhöhten ANA, IgG und Nachweis von SMA beobachtet werden. Die milde Leberfibrose, die Notwendigkeit von Steroiden und der Verlauf des Abklingens über sechs bis zwölf Monaten können differenzialdiagnostisch dahingehend richtungsweisend sein. Differenzialdiagnostisch wiederum führten die klinischen Symptome eher zu einem ATIL, bei welchem in Kasuistiken ebenfalls die langsame Besserung erst unter Steroiden beschrieben wird. Negative anti-dsDNA-Autoantikörper und Histon-Autoantikörper schließen ein ATIL nicht aus.

Letztlich bleibt die definitive Diagnose offen und ein „overlap“ wahrscheinlich. Beide Krankheitsbilder dürfen als abgeklungen angesehen werden. Eine „klassische“ AIH Typ I nicht medikamentös induziert sehen wir als unwahrscheinlich an, weswegen auch die Steroidtherapie beendet wurde.

PIII-23 Schwere nekrotisierende Enterokolitis nach Rotavirus-Impfung bei einem ehemaligen ELBW-Frühgeborenen

W. Schumacher¹, J. B. Abele¹, I. Broekaert¹, J. Kohaut², G. Cernaianu², M. Dübbers², C. Hünseler¹

¹ Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Universität zu Köln; ² Schwerpunkt Kinderchirurgie, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Universität zu Köln

Einleitung: Die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) ist eine schwerwiegende Komplikation Frühgeborener in den ersten Lebenswochen. Die Ätiologie der Erkrankung ist nicht abschließend geklärt. Eine geschädigte intestinale Mukosa sowie eine gestörte Darmflora scheinen die Entwicklung zu begünstigen. In diesem Bericht wird der seltene Fall einer NEC als unerwünschte Arzneimittelwirkung nach Rotavirus-Impfung beschrieben.

Methodik: Fallbericht

Resultate: Wir berichten über ein ehemaliges frühgeborenes Drillingsmädchen (SSW 31 + 3) mit extrem niedrigem Geburtsgewicht (800 g, < 3 . Perzentile). Nach einem komplikationslosen postnatalen Verlauf wurde der Säugling im Alter von acht Wochen mit einem Gewicht von 1.800 g nach Hause entlassen. Im chronologischen Alter von 14 Wochen bekam sie von ihrem Kinderarzt die Rotarix®-Schluckimpfung. Zehn Tage nach der Impfung wurde sie in deutlich reduziertem Allgemeinzustand und mit einem akuten Abdomen in einer Kindernotaufnahme vorgestellt. In der klinischen Untersuchung imponierten eine stöhnende Atmung, ein marmoriertes Hautkolorit sowie eine Abwehrspannung über dem gesamten Abdomen. In der Blutgasanalyse zeigte sich eine schwe-

re, führend metabolische Azidose (pH = 6,9, pCO₂ 55 mmHg, Glukose 364 mg/dl, Base Excess -20 mmol/l, HCO₃⁻ 11,8 mmol/l). Eine antibiotische Therapie mit Meropenem/Vancomycin wurde gestartet sowie Volumen verabreicht und Bikarbonat substituiert. Bei respiratorischer Insuffizienz erfolgten die Intubation und Beatmung. Eine Röntgenübersichtsaufnahme des Abdomens zeigte eine Pneumatosis intestinalis im rechten oberen Quadranten. In der anschließend durchgeführten explorativen Laparotomie präsentierten sich distendierte und inflammatorisch veränderte Darmschlingen, jedoch ohne transmurale Entzündung oder Perforation, sodass auf eine Resektion von Darmanteilen zunächst verzichtet wurde. Nach 24 Stunden erfolgte bei zunehmender abdomineller Distension dann die Re-Laparotomie. Hier zeigte sich eine ausgeprägte Jejunoileitis mit nekrotischen und transmural entzündlich veränderten Anteilen. Es wurden circa 100 cm Dünndarm reseziert. Nach Anlage einer jejunoilealen Anastomose verblieben etwa 60 cm Dünndarm mit Erhalt der Bauhin-Klappe. In der Stuhlprobe wurde der Rotavirus-Impfstamm nachgewiesen, eine Untersuchung auf andere virale Durchfallerreger verblieb ohne Erregernachweis. Die Patientin setzte ab dem vierten postoperativen Tag spontan Stuhl ab und konnte sechs Tage nach der Operation extubiert werden. Der orale Kostaufbau wurde mit Spendermilch gestartet und im Verlauf auf Neocate® umgestellt. Zusätzlich erfolgte eine teilparenterale Ernährung. Der Kostaufbau gestaltete sich schwierig, da die Patientin nach Steigerung der oralen Nahrungsmenge dünnflüssige, teils blutige Stühle in erhöhter Frequenz absetzte. Nach Zugabe von Liquigen sowie Frühkarotten zeigte sich eine leichte Gewichtszunahme, sodass die parenterale Ernährung sowie die sondierte Dauernahrung sukzessive reduziert werden konnten. Die parenterale Ernährung konnte sieben Wochen postoperativ beendet werden. Neun Wochen nach dem Ereignis wurde der Säugling unter ausschließlicher oraler Ernährung und mit adäquater Gewichtsentwicklung entlassen.

Schlussfolgerungen: Frühgeborene haben bei einer Infektion mit dem Wildtyp-Rotavirus ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf. Die Morbidität und Mortalität sind selbst bei einer Notwendigkeit der Hospitalisierung in Deutschland gering. Die Daten zur Rotavirus-Impfung bei extrem unreifen Frühgeborenen sowie ELBW-Neonaten sind begrenzt und eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung ist notwendig.

PIII-24 Patient-Empowerment bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) – eine repräsentative Umfrage unter jugendlichen Patienten und Familien in Deutschland (CEDNA)

S. Schumann¹, K. Kaul¹, F. Rommel¹, S. Cantez¹, E. Alexanidou¹, S. Stricker¹, C. Hieronymi¹, S. Wattendorf³, A. Hauer², J. de Laffolie¹

¹ Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Gießen;

² Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische

Universität Graz, Österreich; ³ Technische Hochschule Mittelhessen, Gießen

Einleitung: Die Inzidenz chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED) steigt weltweit. Ziel dieser Studie ist es, die Bedürfnisse von Betroffenen zu erforschen und die aktuelle Versorgungssituation von Kindern und Jugendlichen mit CED in Deutschland zu reflektieren sowie das Verständnis zu verbessern, was Patien-

ten mit CED und ihre Eltern über die Krankheit wissen und noch lernen wollen (Patient-Empowerment).

Methodik: Von Oktober 2021 bis April 2022 wurde eine bundesweite Papier- und Online-Umfrage durchgeführt. Die Umfrage wurde von der größten CED-Patientenorganisation DCCV (Deutsche Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung) und spezialisierten Zentren der CEDATA-GPGE (CED-Patientenregister) deutschlandweit verteilt.

Resultate: 1.158 Teilnehmer haben Fragen beantwortet, darunter 450 Jugendliche im Alter von zwölf bis 17 Jahren und 708 Eltern von Kindern im Alter von 0 bis 17 Jahren mit CED.

39 % der befragten Jugendlichen würden gerne mehr über die Ursachen der CED erfahren (Eltern 10 %), 37 % benötigen mehr Informationen über das Thema Transition (Eltern 10 %) und 32 % der befragten Jugendlichen mehr Informationen über die Komorbiditäten der CED (Eltern 8 %). Ebenso möchten 32 % der jugendlichen Teilnehmer mehr über sozialrechtliche Fragen wissen (Eltern 10 %), und 31 % interessieren sich für Komplikationen bei fortschreitender Krankheit (Eltern 8 %). 30 % der Jugendlichen gaben zudem an, noch nicht genügend Informationen über den Umgang mit CED in Schule und Ausbildung zu haben (Eltern 9 %).

Themen, die in Zukunft von Interesse sind, sind CED im Allgemeinen (Jugendliche 26 %, Eltern 7 %), Ernährung (Jugendliche 25 %, Eltern 9 %) und medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten (Jugendliche 28 %, Eltern 10 %). Weitere Themen sind Impfungen (Jugendliche 21 %, Eltern 5 %) und Nebenwirkungen von Medikamenten (Jugendliche 24 %, Eltern 8 %).

Schlussfolgerungen: Die Antworten in der CEDNA-Studie deuten auf Themen hin, die in zukünftigen Initiativen zur Stärkung der Handlungskompetenz von Patienten angesprochen werden müssen, um den aktuellen und künftigen Bedürfnissen von Patienten und Familien gerecht zu werden, zum Beispiel Ernährungsberatung, Schule und Bildung oder neue medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten.

Das CED-KQN-Projekt wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gefördert (CEDKQN, VSF17054).

PIII-25 Underweight, overweight and obesity in paediatric inflammatory bowel disease: characteristics of paediatric patients from the CEDATA-GPGE registry

V. Spyropoulou¹, J. de Laffolie², S. Buderus³, P. Fischer-Posovszky⁴, C. Posovszky^{1,4}

¹ Gastroenterology and Nutrition, University Children's Hospital Zurich, Switzerland; ² General Paediatrics and Neonatology, University Hospital Giessen and Marburg; ³ Paediatric Medicine, St. Marienhospital, GFO-Hospitals Bonn; ⁴ Department of Paediatrics, University Hospital Ulm

Introduction: Childhood obesity is an urgent, serious problem facing the world's population. Obesity is rapidly increasing, with global prevalence nearly tripling in the thirty years between 1975 and 2016 [1] and is therefore now recognized as one of the most important public health problems facing the world. The aim of this study was to determine the prevalence of underweight, overweight and obesity in paediatric inflammatory bowel disease (IBD) according to diagnoses and any associations with disease activity and therapy.

Methods: The CEDATA-GPGE registry has been collecting data from children and adolescents with IBD in Germany and Austria. We analyzed data from 2,486 children and adolescents with Crohn's disease (CD), ulcerative colitis (UC) and IBD-U who were prospectively included in the registry between 2004 and February 2022. Children aged 0–19 years were classified into body mass index (BMI) percentiles. Characteristics by underweight (BMI < 5%), overweight (85% ≤ BMI < 95%) and obese (BMI ≥ 95%) status were descriptively evaluated.

Results: At the time of diagnosis, of 2,432 children with IBD, 21.8% were underweight, 4.1% were overweight, and 6.6% were obese. CD was diagnosed in 72.2% of the underweight children. At 12-month follow-up, of 1,551 children, 19.9% were still underweight, but 13.3% and 9.5% were overweight and obese, respectively. At that time, 260 paediatric patients were treated with anti-TNF biologics (infliximab and adalimumab). Thereof, 22% were underweight, and 11.4% and 6.7% were overweight and obese, respectively. At 24 months, of the 1,140 children analyzed, 22.3% were underweight, 8.7% overweight, and 12% obese. 221 patients were under anti-TNF biologics, 21.4% were underweight, 14.3% overweight, and 4.8% obese. At 36 months, of 817 pediatric patients with IBD, 26.7% were underweight, 8.7% were overweight, and 6.9% were obese. At 36 months follow-up 183 patients were treated with an anti-TNF biologic. Among them 30.9% were underweight, 10.5% overweight, and 7.2% obese.

Conclusion: Interestingly, even 36 months after diagnosis, a quarter of patients were still underweight. The proportion of overweight and obese children was initially below average at diagnosis, then above average 12 months after diagnosis, and after 36 months similar to the results from the second wave of the Study on the Health of Children and Adolescents in Germany with 9.5% for overweight and 5.9% for obesity (KIGGS wave 2, 2014–2018) [2]. Further analyses should clarify whether there are significant associations with disease activity or therapy.

Literatur

1. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight
2. www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/kinder-gesundheit/praevention-von-kinder-uebergewicht.html

PIII-26 Chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED) bei zwei Patienten mit Glykogenose Typ Ia

I. Willim, G. Ortner, F. Abuhsin, E. Mayatepek, M. Friedt

Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Einleitung: Bei der Glykogenose (GSD) Typ Ib ist die Assoziation mit Neutropenie, Immundefekt sowie die „Crohn's like disease“ gut bekannt. Bei der GSD Typ Ia ist dies in der Regel nicht der Fall. Allerdings wurde eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED) im Zusammenhang mit einer GSD Typ Ia vor wenigen Jahren erstmals als Einzelfall beschrieben. Wir berichten über zwei neue Patienten mit GSD Typ Ia, die im Verlauf zudem an einer CED erkrankt sind.

Methodik: Bei Patientin 1, weiblich, wurde eine GSD Typ Ia im Alter von drei Monaten molekulargenetisch diagnostiziert.

Bei Patient 2, männlich, wurde die GSD Typ Ia im Alter von acht Monaten molekulargenetisch (c.241G>A; p.G81R) gesichert.

Resultate: Bei Patientin 1, weiblich, wurde eine GSD Typ Ia im Alter von drei Monaten molekulargenetisch diagnostiziert. Im Alter von zwölf Jahren wurde bei Diarrhö und Bauchschmerzen eine „Crohn's like disease“ diagnostiziert (Duodenitis, Ileitis terminalis mit Epitheloidzellgranulomen und Kolitis). Nach Remissionsinduktion mit Steroiden folgte eine Therapie mit Azathioprin. Diese wurde schließlich bei aktivem Verlauf als Kombinationstherapie um Adalimumab erweitert. Bei unzureichender Wirkung wurde die Therapie im Verlauf auf Infliximab umgestellt, darunter kam es im Alter von 17 Jahren zur Remission.

Bei Patient 2, männlich, wurde die GSD Typ Ia im Alter von acht Monaten molekulargenetisch (c.241G>A; p.G81R) gesichert. Im Alter von bereits drei Jahren entwickelte sich eine nicht klassifizierbare Kolitis mit erosiver Duodenitis und Ösophagitis. Nach unzureichender Remissionsinduktion mit oralem Mesalazin und weiter chronisch aktivem Verlauf erfolgte die Therapieeskalation auf 6-Mercaptopurin zum Remissionserhalt. Darunter besteht aktuell im Alter von drei Jahren eine Remission.

Schlussfolgerungen: Bei der GSD Typ Ia ist im Gegensatz zum Typ Ib keine begleitende Neutropenie oder Neutrophilen-Dysfunktion beschrieben. Die Ätiologie einer CED im Verlauf einer GSD Typ I ist unklar. Als mögliche Ursachen werden unter anderem eine Veränderung des Mikrobioms des Darms aufgrund von Ernährung mit hohen Mengen an Maisstärke diskutiert. Auch ein Defekt der Glucose-6-Phosphatase, die auch in Darmzellen exprimiert wird, sowie eine mögliche genetische Prädisposition, die zur Häufung hereditärer Erkrankungen im speziellen Kollektiv von Patienten mit GSD Typ I führen könnte, werden ursächlich diskutiert.

Zusammenfassend ist auch bei Patienten mit einer GSD Typ Ia und gastrointestinalen Symptomen (Bauchschmerzen, Diarrhö) differenzialdiagnostisch das Vorliegen einer CED auszuschließen. Auch im Hinblick auf einen stabilen Verlauf der GSD unterstützt ein frühzeitiges Erkennen und Behandeln einer CED das Outcome.

Literatur

1. Hannah et al. Very early-onset inflammatory bowel disease: novel description in glycogen storage disease type Ia. *Mol Genet Metab Rep.* 2022;31:100848
2. Lawrence et al. Inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):e52-4

Poster Hepatologie (PIV)

PIV-1 Akute Hepatitis oder chronische Hepatopathie? SARS-CoV-2-Infektion demaskiert CDG-Syndrom Typ Ia

K. Dresing¹, J. Keck¹, N. Förster¹, G. Illing², A. Krahl¹

¹ Kindergastroenterologie, Sana Klinikum Offenbach; ² Sozialpädiatrisches Zentrum, Sana Klinikum Offenbach

Einleitung: Neben primär hepatotropen Viren können zahlreiche andere Erreger, unter anderem SARS-CoV-2, einen akuten Leberschaden mit Transaminasenerhöhung auslösen. Zudem gehen viele metabolische Erkrankungen mit einer Leberbeteiligung einher. Im vorliegenden Fall führte die Exazerbation einer nicht vorbekannten metabolischen Hepatopathie im Rahmen einer akuten SARS-CoV-2-Infektion zur Diagnose eines CDG-Syndroms Typ Ia.

Methodik: Case report

Resultate: Wir berichten über einen 13 Monate alten Jungen, ehemaliges Frühgeborenes der 34 + 4 Schwangerschaftswoche. Geburt per primärer Sectio bei Wachstumsretardierung durch EPH-Gestose, postnatal bis auf Temperaturregulationsstörung unkomplizierter Verlauf. Es bestanden ein kongenitaler Strabismus und in den ersten Lebensmonaten eine leichte motorische Entwicklungsverzögerung; das Gedeihen verlief proportioniert und perzentilenparallel unterhalb P1. Die Akutvorstellung erfolgte im Alter von acht Monaten mit hohem Fieber, Skrotalschwellung, Trinkschwäche, einmalig entfärbtem Stuhl und dunklem Urin. Laborchemisch zeigte sich das Bild einer akuten Hepatitis mit Lebersynthese-Störung (GOT 17.000 U/l, GPT 5.000 U/l, LDH 5.400 U/l, Quick 34%, Cholinesterase 2.800 U/l, CRP max. 29 mg/l). Die Cholestaseparameter waren diskret erhöht. Abdomensonografisch fielen eine Cholecystitis, eine leichte Hepatomegalie sowie wenig Aszites auf. Die Erregerdiagnostik inklusive hepatotroper Viren war bis auf den Nachweis von SARS-CoV-2 im Rachenabstrich negativ.

Unter supportiver Therapie wurde innerhalb weniger Tage eine Spontanregredienz der Befunde beobachtet, sodass wir zunächst von einer Begleithepatitis im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion ausgingen. Im Rahmen der Verlaufskontrollen persistierte die Transaminasenerhöhung über mehrere Monate um das Dreifache der Norm bei unbeeinträchtigter Syntheseleistung und ohne Hinweis auf Cholestase. Es fanden sich keine Hinweise auf das Vorliegen einer zystischen Fibrose, eines α 1-Antitrypsinmangels oder eines Morbus Wilson, zusätzlich konnte eine autoimmune Genese weitgehend ausgeschlossen werden. Im Zuge der erweiterten Abklärung waren wiederholt ein Hypocortisolismus sowie eine latente Hypothyreose auffällig. Die Gerinnungsdiagnostik erbrachte eine verlängerte In-vitro-Blutungszeit. Die anhaltende skrotale Schwellung imponierte sonografisch als Hypertrophie des subkutanen Fettgewebes. Bei zunehmender psychomotorischer Entwicklungsverzögerung und persistierender Hepatopathie unklarer Genese wurde bei Verdacht auf eine übergeordnete neurometabolische Grunderkrankung eine neuropädiatrische Vorstellung initiiert. Hier zeigte sich eine ausgeprägte, rumpfbetonte Muskelhypotonie; neben dem Strabismus fielen eine beidseitige

Mamilleninversion sowie eine vergrößerte Hautstruktur gluteal auf. Diese Trias führte schließlich zu der Verdachtsdiagnose eines CDG-Syndroms, welche sowohl metabolisch als auch genetisch im Sinne eines Phosphomannomutase-2-Mangels bestätigt werden konnte. Der Patient wird aktuell multidisziplinär betreut und ist an ein Stoffwechselzentrum angebunden. Es wurde ein Therapieveruch mit Biotin und Mannose eingeleitet. Eine konsequente Antipyrese im Rahmen von fieberhaften Infekten ist zur Vermeidung zytolytischer Krisen essenziell, da die Stabilität der betroffenen Glykoproteine bei Hyperthermie weiter abnimmt. Diese Maßnahme trägt in den ersten Lebensjahren maßgeblich zu einer Senkung des hohen Mortalitätsrisikos bei. Nach bisherigem Kenntnisstand kann die Hepatopathie beim CDG-Syndrom Typ Ia mild verlaufen und sich im Laufe der Kindheit stabilisieren. Es sind jedoch auch Fälle mit Zirrhosebildung beschrieben, weshalb eine weitere regelmäßige Überwachung der Leberfunktion notwendig ist.

Schlussfolgerungen: Die initial im Zentrum der Aufmerksamkeit stehende akute Hepatitis entpuppte sich retrospektiv als infekterbierte Hepatopathie im Rahmen einer genetischen Glykosilierungsstörung. Bestehen neben einer Leberaffektion multisystemische Befunde, insbesondere neurologische Auffälligkeiten und Dismorphiezeichen, sollten frühzeitig neurometabolische Erkrankungen in die differenzialdiagnostischen Überlegungen eingeschlossen und eine interdisziplinäre Diagnostik eingeleitet werden.

PIV-2 Intrahepatische Cholestase durch Mutation im MALRD1-Gen – erster beschriebener Fall

M. Jankofsky¹, K. Paul¹, T. Clauditz², C. Schlein³

¹ Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf;

² Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf;

³ Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Einleitung: Die Aktivierung des Farnesoid-X-Rezeptors (FXR) durch Bindung von Gallensäuren in ilealen Enterozyten und Hepatozyten spielt eine zentrale Rolle in der Regulation der Gallensäuresynthese sowie der Glukose- und Lipidhomöostase. FXR steuert die Gallensäuresekretion durch Hochregulation von BSEP und Herunterregulation von NTCP. FXR-abhängige Sekretion von FGF15/19 hemmt die De-novo-Gallensäuresynthese und beeinflusst den Lipid-, Glukose- und Glykogenmetabolismus. MAM and LDL-Receptor Class A Domain-Containing Protein 1 (MALRD1) ist ein kürzlich beschriebenes intestinales Protein, das eine Rolle in der Regulation der FGF15/19-Sekretion spielt.

Methodik: Wir beschreiben den ersten Fall eines Kindes mit einer Mutation im MALRD1-Gen und neonataler schwerer Cholestase. Der Patient wurde in der 32. Schwangerschaftswoche als zweites Kind gesunder Eltern geboren. Er zeigte einen Hydrops fetalis und schweren cholestatischen Ikterus mit einem konjugierten Bilirubin bis maximal 38 mg/dl innerhalb der ersten Lebens-tage, außerdem erhöhte Transaminasen (AST bis 1.000 IU) und alkalische Phosphatase (max. 874 U/l). Die γ -Glutamyl-Transferase war zunächst normal, stieg aber im Verlauf bis maximal 536 U/l an.

Resultate: Die Exomsequenzierung ergab eine homozygote Mutation im MALRD1-Gen (c.2740A>G [p. Ile914Val]). Die FGF15/19-

Konzentrationen im Serum waren entsprechend erniedrigt. Die Serumgallensäuren zeigten sich dauerhaft erhöht in einem Bereich des Fünf- bis Zehnfachen des oberen Normbereichs, vor allem konjugierte Cholsäure, Chenodeoxycholsäure und unspezifisch erhöhte Derivate. Die Leberbiopsie zeigte eine Rarefizierung des BSEP-Proteins sowie eine Riesenzellhepatitis.

Während eines 9-Monats-Follow-up normalisierte sich das Serumbilirubin bei weiterhin persistierend erhöhten Transaminasen. Eine Therapie mit Ursodesoxycholsäure und fettlöslichen Vitaminen wurde durchgeführt. In einer Verlaufsbiopsie im Alter von vier Monaten zeigte sich eine deutlich ausgeprägte hepatozelluläre Riesenzellbildung als Ausdruck zunehmender Cholestase, außerdem Zeichen einer beginnenden Fibrose.

Schlussfolgerungen: Wir beschreiben den ersten Fall einer schweren neonatalen Cholestase durch eine Mutation im *MALRD1*-Gen durch Beeinflussung der FXR-Funktion. Der klinische Phänotyp erlaubt einen tieferen Einblick in die Rolle von *MALRD1* bei der Steuerung des Gallensäuremetabolismus via FXR und *FGF15/19*.

PIV-3 Prädiktoren für den Nachweis von donorspezifischen HLA-Antikörpern (DSA) nach pädiatrischer Lebertransplantation (LTX)

E. Kanaan¹, S. Ohlsson¹, S. Kathemann¹, D. Pilic¹, B. Prusinskas¹, J. Treckmann³, F. Heinemann², A. Heinold², L. Pape¹, E. Lainka¹

¹ Klinik für Kinderheilkunde II, Universitätsklinikum Essen; ² Institut für Transplantationsmedizin, Universitätsklinikum Essen; ³ Klinik für Allgemein- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Essen

Einleitung: Diagnostik und Management um die pädiatrische Lebertransplantation (LTX) werden stetig weiterentwickelt, was zu einer Verbesserung des Transplantat- und Patientenüberlebens beiträgt. Zunehmend Interesse wecken dabei donorspezifische HLA-Antikörper (DSA), im Blut mancher Organempfänger nachweisbare Antikörper (AK), welche gegen antigenpräsentierende Moleküle (humane Leukozyten-Antigene, HLA) an den Zelloberflächen des Spenderorgans gerichtet sind. Prädiktoren und klinische Bedeutung sind nicht abschließend geklärt und Gegenstand dieser Studie.

Methodik: Retrospektiv wurden Daten von 142 lebertransplantierten, HLA-typisierten Kindern zwischen 2017 und 2021 an der Universitätskinderklinik Essen untersucht. Erhoben wurden Patienten-/Transplantatmerkmale zum Zeitpunkt der LTX und Befunde zum Zeitpunkt einer routinemäßigen HLA-AK-Bestimmung. HLA-AK wurden mittels Lymphozytotoxizitätstest (LCT) detektiert und via Luminex-Verfahren spezifiziert (MFI > 1.000). Die Ergebnisse der Patienten mit DAS-Nachweis (DSA+) wurden mit denen ohne DAS-Nachweis (DSA-) verglichen und Unterschiede mittels Mann-Whitney, T- und Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz getestet. Die Berechnung des Graft- und Patientenüberlebens erfolgte durch Kaplan-Meier-Kurven.

Resultate: 142 Kinder (69 weiblich, 49%; 73 männlich, 51%) wurden im Alter von im Mittel 40 Monaten (Median 12, 3–204 Monaten) lebertransplantiert, am häufigsten mit Gallengangsatresie (69, 49%), zystischer Fibrose (CF, 6, 4%) und progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase II (PFIC II, 6, 4%). Bei 55 Patien-

ten fanden sich DSA (39% vs. 87 DSA– 61%). Durchschnittlich hatte die HLA-AK-Bestimmung 65 Monate (Median: 36, 2–205 Monate) nach LTX stattgefunden. Bei Vergleichen zwischen DSA+ und DSA– bestand bei DSA+ signifikant häufiger eine CF (9,1% vs. 1,5%; $p = 0,024$), lag die LTX länger zurück ($84 \pm 65,1$ Monate vs. $52,4 \pm 56,2$ Monate; $p = 0,003$), waren die Kinder älter und größer ($47,5 \pm 57,6$ Monate vs. $35,9 \pm 51,2$ Monate; $p = 0,008$; $93,5 \pm 34$ cm vs. $84,6 \pm 31$ cm; $p = 0,037$), betrug die Kaltischämiezeit häufiger über acht Stunden (53,8% vs. 30%; $p = 0,006$), waren häufiger Verstorbenen spenden erfolgt (80% vs. 52,9%; $p = 0,001$) und gab es häufiger eine Re-LTX (14,2% vs. 2,3%; $p = 0,005$). Des Weiteren fanden sich höhere normale Kreatinin- ($56,4 \pm 20,8$ $\mu\text{mol/l}$ vs. $49 \pm 19,8$ $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,034$) sowie IgG-Werte ($11 \pm 3,4$ g/l vs. $9,3 \pm 3,6$ g/l; $p = 0,007$), mehr Patienten unter Immunsuppression mit Cyclosporin A (CSA) (18,2% vs. 6,9%; $p = 0,038$) und häufiger eine positive EBV-PCR sowie EBV-IgG (EBV-PCR 65,9% vs. 42,6%; $p = 0,007$, EBV-IgG 98% vs. 81,9%; $p = 0,005$) bei DSA+ Patienten. Die DSA richteten sich am häufigsten gegen die HLA-Typen DQ7 (12; 21,8%) und DQ5 (9; 16,4%). Für die Gesamtkohorte betrug die Patientenüberlebensrate 98,6%, die Graftüberlebensrate 85,7%. Für beides fand sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich zwischen DSA+ und DSA– Kindern.

Schlussfolgerungen: 55 von 142 (39%) Kindern sind DSA+ nach pädiatrischer LTX. Bei DSA+ Kindern lassen sich Prädiktoren für die Entstehung von DSA nachweisen, die teilweise protektiv durch ein angepasstes Management nach LTX genutzt werden können: Alter und Indikation bei LTX, Kaltischämiezeit, Verstorbenen spende, Zeitspanne nach LTX, Re-LTX, Kreatinin, IgG, Einnahme von CSA und EBV-Nachweis. Eine routinemäßige, frühzeitige Detektion der DSA+ kann die Immunsuppression individuell beeinflussen und damit potenziell akute und chronische Rejektionen sowie andere immunologische Ereignisse vermeiden.

PIV-4 Hepatitis A immunisation after paediatric liver transplantation is less immunogenic compared to healthy children – a single-centre, retrospective, observational analysis

T. Laue, F. Mutschler, J. Ohlendorf, U. Baumann

Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Liver Transplantation, Hannover Medical School

Introduction: The risk of infection after paediatric liver transplantation is increased both in the short and long term. Although hepatitis A virus (HAV) infection in children is often asymptomatic and self-limiting, some case studies describe severe courses resulting in acute liver failure. HAV vaccination is a simple, less invasive and cost-effective method that has led to reduction of incidence [1]. Only few data exist describing vaccination response in such immunocompromised patients. In this retrospective, single-centre study, we investigated HAV vaccination response in HAV-naïve children after liver transplantation (LT) and describe long-term immunity over five years.

Methods: Vaccination status is reviewed at annual check-ups and vaccinations may be carried out again from the first check-up (12 months) after LT. HAV immunity is determined at each annual

check-up by analysing anti-HAV-IgG using automated chemiluminescent microparticle immunoassay.

Results: 458 LT recipients were analysed between September 2004 and June 2021. In total, data on 153 HAV-naïve children (of these 71 female, 46.4%) with a median annual follow-up of 7.6 years (IQR: 4.6–11.2) after LT was available. More than 47% of patients were diagnosed with biliary atresia, followed by hepatic malignancy (11.8%) and acute liver failure (11.1%). Median age at time of transplant was 1.0 year (IQR: 0.6–2.5). 59 children received immunisation with two HAV-vaccine doses. At follow-up, 88.1% were anti-HAV-IgG positive, decreasing to 74.4% five years later ($p = 0.08$). In contrast, 26 patients received one HAV vaccination, of which 65.4% had detectable anti-HAV-IgG. After five years, this decreased to 50.0% ($p = 0.31$).

Conclusion: More than 65% and 88% of liver-transplanted children show seroconversion after HAV vaccination with one and two doses, respectively. Seropositivity rates five years post-vaccination are slightly lower. In contrast, studies in healthy children ten years post-vaccination show better immunogenicity with seroconversion of 72% and 96% after one and two doses [2], respectively, indicating less immunogenicity of HAV vaccine following paediatric LT.

Literature

1. Cervio G et al. Decline in HAV-associated fulminant hepatic failure and liver transplant in children in Argentina after the introduction of a universal hepatitis A vaccination program. *Hepat Med.* 2011;3:99-106
2. Juliao P et al. Hepatitis A antibody persistence 8 and 10 years after 1-dose and 2-dose vaccination in children from Panama. *Vaccine.* 2021;39(1):26-34

PIV-5 Caregiver burden associated with caring for a child with Alagille syndrome: a multi-national, quantitative analysis

E. Lurz¹, L. Quadrado², A. Gurevich², K. Gallop⁴, H. M. de Freitas⁴, A. K. Sussex⁴, C. Dixon⁴, R. Howard³

¹ Department of Paediatrics, Dr. von Hauner Children's Hospital, University Hospital LMU Munich; ² Mirum Pharmaceuticals AG., Zug, Switzerland;

³ Mirum Pharmaceuticals, Inc., Foster City, USA; ⁴ Acaster Lloyd, Consulting Ltd., London, Great Britain

Introduction: Alagille syndrome (ALGS) is a rare cholestatic liver disease associated with substantial burden and diminished health-related quality of life (HRQoL) due to debilitating and intractable pruritus. Although caregiver burden in children with ALGS is presumed significant in those caring for a child with ALGS, there is a lack of published data. The aim of this multi-national study was to explore the burden of caring for a child with ALGS.

Methods: A systematic literature review was conducted to identify studies assessing patient and/or caregiver experience of ALGS. To explore the impact of ALGS symptoms on the child and caregiver's HRQoL, a qualitative study was implemented that interviewed ALGS-experienced healthcare professionals (HCPs) and caregivers. These data then informed the creation of an ALGS-related HRQoL survey that was distributed multi-nationally. Caregiver sleep, work and productivity impact, relationships and family, HRQoL, and emotional health were assessed and reviewed by

caregivers and patient association groups (PAGs) to ensure the questions adequately captured caregiver burden. A separate survey was developed for a matched control group of parents from the UK general population.

Results: A multi-national sample of caregivers for patients with ALGS ($n = 95$) and a UK matched caregiver sample of people without ALGS ($n = 95$) were included. 77% of the ALGS caregivers were female. In the survey of caregivers of children with ALGS, the children have the following characteristics: 60% male, mean age 8.9 years, mean time to diagnosis 5.5 years, 46% liver transplant (LT) recipients and 64% moderate-to-severe itch severity. For those children who did not have a LT, 100% experienced itch. Overall, sleep was negatively impacted in 73% of all ALGS caregivers and in 96% of caregivers of children with ALGS who had not had a LT. Employment and financial status were negatively impacted as a result of caregiving (60% and 80%, respectively). Caregivers of children with ALGS who had not had a LT reported significantly higher levels of anxiety and depression than caregivers of children who had undergone a LT.

Conclusion: This multi-national study is the first to highlight the substantial HRQoL burden experienced by caregivers of children with ALGS particularly on employment, financial status, sleep quality and emotional health with LT status having an impact on these factors. Further work is required to continue to understand the full impact of the social, mental, and financial burdens of ALGS on caregivers.

PIV-6 Sichere Diagnose einer Autoimmunhepatitis Typ I bei (sub-)akutem Leberversagen?

N. Ramos Leal, S. Schulz-Jürgensen, E. Grabhorn, J. Oh, B. Hegen, A. Briem-Richter

Pädiatrische Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Einleitung: Bei Vorliegen eines akuten Leberversagens müssen differenzialdiagnostisch diverse Ursachen abgeklärt werden. In allen Altersgruppen sind infektiologische und toxikologische Ursachen zu bedenken, dazu im Kleinkindesalter eher genetische oder Stoffwechselerkrankungen, ab dem Schulkindalter besonders die Autoimmunhepatitis und der Morbus Wilson, die sich nach einem lange schleichenden und unbemerkten Verlauf klinisch als Leberversagen manifestieren können.

Bei der Autoimmunhepatitis (AIH) lassen sich zwei Formen unterscheiden; Typ 1 mit dem Nachweis von ANA sowie SMA und Typ 2 mit LKM1/LC1-Autoantikörpern. Charakteristisch sind eine Transaminasenerhöhung, Hypergammaglobulinämie sowie histologisch eine chronisch-aktive Hepatitis mit Interfacehepatitis, plasmazellulärem Infiltrat und Rosettenbildung.

Der Morbus Wilson ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung des Kupferstoffwechsels, bei der durch eine verminderte Kupferausscheidung hepatologische, neurologische und psychiatrische, aber auch renale und ophthalmologische Symptome auftreten können. Diagnostisch wegweisend sind ein erniedrigtes Coeruloplasmin, eine erhöhte Kupferausscheidung im Urin, ein erhöhter Kupfergehalt im Lebergewebe sowie die genetische Diagnosesicherung.

Methodik: Wir berichten von einem zwölf Jahre alten Patienten, der im Rahmen einer enteritischen Symptomatik mit Cholestase, mäßig erhöhten Transaminasen und schwerer Gerinnungsstörung, dem Bild eines akuten Leberversagens, vorgestellt wurde. Bei Hypergammaglobulinämie und dem Nachweis von ANA und leberspezifischen SMA bestand der Verdacht auf AIH mit eventuell begleitender Colitis ulcerosa. Diese konnte endoskopisch ausgeschlossen werden, in der Leberhistologie zeigte sich eine Lebernekrose von 80 bis 90 %, daneben portale Entzündung und angeordnete Interface-Aktivität in einer zirrhotischen Leber, sodass mit einem mHAI von 8/18 die Diagnose einer AIH Typ I gestellt wurde. Coeruloplasmin war nur leicht erniedrigt zu messen, in der Veraschung war Kupfer im Lebergewebe mäßig erhöht, nicht suggestiv für die Diagnose eines Morbus Wilson. Es erfolgte ein Therapiebeginn mit Prednisolon sowie im Verlauf mit Azathioprin, darunter Normalisierung von IgG und ANA/SMA, jedoch weiter leicht erhöhte Transaminasen, keine Erholung der Gerinnung und weiter deutlich eingeschränkter klinischer Zustand, fraglich bedingt durch die Leberzirrhose.

Im Verlauf trat persistierende Übelkeit auf und die durchgeführte cMRT zeigte seitensymmetrische teils diffusionsgestörte T2-hyperintense Areale im Putamen und geringgradig auch Caput nuclei caudati beidseits, sodass eine Reevaluation erfolgte.

Resultate: Die nun nochmals erhobenen Befunde zeigten ein deutlich erniedrigtes Coeruloplasmin, ein erhöhtes relatives austauschbares Kupfer (relative exchangeable copper, REC) und eine an der oberen Normgrenze befindliche Kupferausscheidung im Urin, es bestand kein Kayser-Fleischer-Kornealring. Durch die molekulargenetische Diagnostik wurde ein Morbus Wilson gesichert. Nach Therapieeinleitung mit D-Penicillamin und (bei Unverträglichkeit) Wechsel auf Trientine ist es jetzt über vier Monate zu einer klinischen und laborchemischen Besserung gekommen.

Schlussfolgerungen: Die Diagnose des Morbus Wilson kann durch nicht immer eindeutige Befunde sehr herausfordernd sein, sodass bei uneindeutigen Befunden verschiedene Parameter kombiniert werden sollten. Im vorliegenden Fall war die Diagnosestellung durch die sehr suggestive Diagnose einer Autoimmunhepatitis zusätzlich erschwert, es muss auch im Verlauf vom Vorliegen beider Diagnosen ausgegangen werden. Bei verzögertem Therapieansprechen sollte eine Reevaluation anderer möglicher Ursachen und gegebenenfalls eine genetische Diagnostik erfolgen.

PIV-7 The ongoing international phase I/II GATEWAY gene therapy trial with VTX-801 is enrolling adult patients with Wilson's disease

E. Sturm¹, U. M. Lauer², H. Schmidt³, C. Berg⁴, S. Valero⁵, G. Gonzalez-Asequinolaza⁶, J.-P. Combal⁵, B. Bénichou⁵, M. Schilsky⁶

¹ Department of Paediatric Gastroenterology and Hepatology, Children's University Hospital Tuebingen; ² Department of Medical Oncology and Pneumology, Virotherapy Center Tübingen (VCT), Medical University Hospital Tuebingen; ³ Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital Essen; ⁴ Department of Internal Medicine I, Medical University Hospital, Tuebingen; ⁵ Vivet Therapeutics S.A., Paris, France; ⁶ Vivet Therapeutics S.L., Pamplona, Spain; ⁶ Section of Digestive Diseases and Department of Surgery, Section of Transplant and Immunology, Department of Medicine, Yale School of Medicine, New Haven, USA

Introduction: Wilson's disease (WD) is a rare, debilitating, life-threatening disorder of copper homeostasis inherited in an autosomal recessive manner. It is due to variants in *ATP7B*, a copper-transporting P-type ATPase. It affects approximately 1/30,000 individuals worldwide. In the liver, which is the site of metabolism for dietary copper, *ATP7B* is responsible for the dual role of (i) regulating copper hepatocyte concentration by eliminating excess copper into the feces via the biliary route and (ii) transferring copper to copper-dependent enzymes, including circulating ceruloplasmin. In WD, *ATP7B* variants lead to decreased biliary copper excretion, tissue copper accumulation, and reduced circulating ceruloplasmin levels. The primary site of copper accumulation is the liver, but CNS as well as other organs accumulate copper, that may eventually result in organ dysfunction or failure. Onset of symptoms typically occurs in teenagers or in young adults. Left untreated, the condition progresses to severely debilitating complications and death. Aim of the abstract: to inform clinicians caring for adolescent transitioning to adulthood or young adults about the ongoing phase I/II GATEWAY gene therapy trial enrolling adult patients with WD.

Methods: Current medical management relies on life-long oral treatment with copper chelators or zinc salts. The limitations of oral therapy include frequent, sometimes severe, side effects, constraining life-long treatment associated with poor adherence impacting non-transplant survival and leading to disease complications and significant residual neuropsychiatric symptoms. While liver transplantation is the only curative option, it is reserved for severe liver disease and liver failure; it is also limited by organ supply, significant morbidity, side effects of long-term immunosuppression and cost. Overall, despite available therapies, disease burden remains significant and overall survival is reduced in the WD patient population.

VTX-801 is a replication-deficient recombinant adeno-associated viral vector (rAAV) consisting of an AAV3B capsid containing a single-stranded DNA genome carrying a shortened version of the *ATP7B* gene (*ATP7B*-minigene) under the control of a liver-specific promoter. Published gene therapies studies with a single injection of VTX-801 in WD mice demonstrated restoration of biliary excretion of intravenously injected ⁶⁴Cu, restoration of copper homeostasis and ceruloplasmin levels, preservation of liver integrity and function, and full animal survival. Based upon these studies, the GATEWAY gene therapy trial was initiated (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04537377). GATEWAY is an international phase I/II, open-label, 5-year follow-up, single dose-escalation study of VTX-801 in adult patients with WD. This first-in-human clinical study has been designed to assess the relationship of vector dose (single intravenous administration) with the restoration of physiological copper homeostasis; standard of care treatment may be withdrawn in VTX-801 responders at three months post-infusion based upon ⁶⁴Cu assessments, and thereafter, long-term VTX-801 safety and efficacy are evaluated.

Results: GATEWAY enrollment is ongoing in Germany, Denmark, UK and the US.

Conclusion: Referral of patients interested to participate is encouraged to one of the German study sites (University hospitals Tuebingen and Essen).

PIV-8 Two-center cohort of 22 children with hepatitis-associated aplastic anemia (HAAA)

D. Tegtmeyer¹, S. Tsaka², K. Lehmsberg¹, J. Oh¹, S. Schulz-Jürgensen¹, E. Lainka²

¹ Children-UKE, University Hospital Hamburg-Eppendorf; ² Department of Paediatrics, University Hospital Essen

Introduction: Hepatitis-associated aplastic anemia (HAAA) was first described in 1955 as acquired aplastic anemia (AA) that followed an idiosyncratic acute hepatitis. Since then, multiple case reports and small cohorts have well described a hepatic phenotype with mostly severe cholestatic hepatitis of unknown origin but good prognosis. In many cases the following AA evolves as a life-threatening condition. Unknown trigger, potentially viral infections, are suspected to cause a cytotoxic T-cell mediated inflammation in liver and bone marrow. In this two-center study, the hepatic phenotype of 22 children with HAAA was summarized to facilitate an early diagnosis and sensitize for the possibly sequential AA.

Methods: At two German pediatric centers all children with HAAA between 01/2009 and 06/2021 were retrospectively identified. Inclusion criteria were an acute hepatitis with GPT > 200 U/l of unknown origin associated with a biopsy-proven diagnosis of AA including refractory cytopenia in myelodysplastic syndrome (RCC). As the pathogenesis of AA and RCC overlap and some cases of hepatitis-associated RCC are described, both entities were included.

Results: 22 children with HAAA were included. Of these 13/22 (59 %) were diagnosed with SAA and 9/22 (41 %) with RCC. Mean age was 11.4 years (3–17). A slight male predominance (59 %) was noted. All patients had previously been healthy. In 10/22 (45 %) a potentially triggering viral infection was found. In 8/22 (36 %) acute hepatitis occurred with significant cytopenia of at least one cell line. In the other 14/22 (64 %) cases cytopenia lagged mean 6.4 weeks (2–20). Independent of cytopenia most patients showed an early significant lymphopenia (< 1,000/μl), that aggravated in 20/22 (91 %) to < 600/μl.

In all cases hepatitis presented with an acute and severe onset. Most patients presented with icterus (95 %). Additional symptoms included fatigue, pallor, or weight loss (45 %) and abdominal pain (27 %). In all patients, initial laboratory results showed remarkably high transaminases and low GGT. ALT at onset surpassed 1,000 U/l in 19/22 (86 %) patients. Cholestasis was present in 21/22 (95 %) patients. Despite the severity of the hepatitis, acute liver failure (4/22; 18 %) and the need for liver transplantation (2/22; 9 %) were rare. Full hepatic recovery was seen within mean 11.3 (4–25) weeks. High ALT and hyperbilirubinemia show a weak correlation with time to hepatic recovery. The observed features of hepatitis were independent of the type and time of onset of AA. Also vice versa, the preceding hepatitis had no impact on the severity of the following AA.

Of 22 patients, two required urgent liver transplantation. Of the remaining 20 patients, 17/20 (85 %) were treated with steroids. However, the 3/20 patients without steroid treatment showed a similar recovery. No relapse of hepatitis was observed. In contrast to the often benign course of hepatitis, AA led to hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in most cases (17/22; 77 %).

Conclusion:

1. HAAA presents with severe acute cholestatic hepatitis but good chance of recovery while AA often leads to HSCT.
2. Lymphopenia may help an early diagnosis of HAAA.
3. Screening for AA after acute hepatitis of unknown origin is recommended.

PIV-9 Maralixibat-treated patients with Alagille syndrome demonstrated improved event-free survival in a natural history comparison with patients from the gala database: application of real-world evidence analytics

B. E. Hansen^{1,2,3}, S. M. Vandriel⁴, P. Vig⁵, W. Garner⁵, D. B. Mogul⁵, K. M. Loomes⁶, D. A. Piccoli⁶, E. B. Rand⁶, I. Jankowska⁷, P. Czubbkowski⁷, D. Gliwicz-Miedzińska⁷, E. M. Gonzales⁸, E. Jacquemin⁸, J. Bouligand⁹, L. D'Antiga¹⁰, E. Nicastro¹⁰, H. Arnell¹¹, B. Fischler¹², E. Sokal¹³, T. Demaret¹³, S. Siew¹⁴, M. Stormon¹⁴, S. J. Karpen¹⁵, R. Romero¹⁵, N. H. Ebel¹⁶, J. A. Feinstein¹⁷, A. J. Roberts¹⁸, H. M. Evans¹⁸, S. S. Sundaram¹⁹, A. Chaidez¹⁹, W. Hardikar²⁰, S. Shankar²¹, R. T. Fischer²², F. Laccaille²³, D. Debray²⁴, H. C. Lin²⁵, M. K. Jensen²⁶, C. Jaramillo²⁶, P. Karthikeyan²⁷, G. Indolfi²⁸, H. J. Verkade²⁹, C. Larson-Nath³⁰, R. E. Quiros-Tejiera³¹, P. L. Valentino³², M. Rogalidou³³, A. Dezsöfi³⁴, J. E. Squires³⁵, K. Schwarz³⁶, P. L. Calvo³⁷, J. Q. Bernabeu^{38,39}, A. N. Zizzo⁴⁰, G. Nebbia⁴¹, P. Bulut⁴², E. Santos-Silva⁴³, R. Fawaz⁴⁴, S. Nastasio⁴⁵, W. Karnsakul⁴⁶, M. L. Tamara⁴⁷, C. M. Busoms⁴⁸, D. Kelly⁴⁹, T. D. Sandahl⁵⁰, C. Jimenez-Rivera⁵¹, J. M. Banales⁵², Q. Mujawar⁵³, L.-T. Li⁵⁴, H. She⁵⁴, J.-S. Wang⁵⁴, K. M. Kim⁵⁵, S. H. Oh⁵⁵, M. C. Sanchez⁵⁶, M. L. Cavalieri⁵⁶, W. S. Lee⁵⁷, C. Hajinicolaou⁵⁸, C. Lertudomphonwanit⁵⁹, O. Waisbourd-Zinman⁶⁰, C. Arikani⁶¹, S. Alam⁶², E. Carvalho⁶³, M. Melere⁶⁴, J. Eshun⁶⁵, Z. Önal⁶⁶, D. M. Desai⁶⁷, S. Wiecek⁶⁸, R. Borges Pinto⁶⁹, V. M. Wolters⁷⁰, J. Garcia⁷¹, M. Beretta⁷², N. Kerkar⁷³, J. Brecej⁷⁴, N. Rock⁷⁵, E. Lurz⁷⁶, N. Blondet⁷⁷, U. Shah⁷⁷, R. J. Thompson⁷⁸, B. M. Kamath⁴ and The Global ALagille Alliance (GALA) Study Group

¹ Toronto General Hospital University Health Network, Canada; ² Institute of Health Policy, Management and Evaluation, Toronto General Hospital University Health Network, Canada; ³ Department of Epidemiology, Erasmus MC, Rotterdam, Netherlands; ⁴ Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, The Hospital for Sick Children and the University of Toronto, Canada; ⁵ Mirum, Pharmaceuticals, LLC, Foster City, USA; ⁶ Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; The Children's Hospital of Philadelphia, and the University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, USA; ⁷ Department of Gastroenterology, Hepatology, Nutrition Disturbances and Pediatrics, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland; ⁸ Service d'Hépatologie et de Transplantation Hépatique Pédiatriques, F5MR FILFOIE, ERN RARE LIVER, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Faculté de Médecine Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, and Inserm U1193, Hépatinov, Université Paris-Saclay, France; ⁹ Service de Génétique Moléculaire, Pharmacogénétique et Hormonologie, Hôpitaux Universitaires Paris-Saclay, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Centre Hospitalier Universitaire de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France; ¹⁰ Paediatric Hepatology, Gastroenterology and Transplantation, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy; ¹¹ Department of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Astrid Lindgren Children's Hospital, Karolinska University Hospital and Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden; ¹² Department of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Astrid Lindgren Children's Hospital, Karolinska University Hospital and CLINTEC, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden; ¹³ Service De Gastroentérologie & Hépatologie Pédiatrique, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brussels, Belgium; ¹⁴ Department of Gastroenterology, The Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australia; ¹⁵ Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition, Children's Healthcare of Atlanta & Emory

University School of Medicine, Atlanta, USA;¹⁶ Division of Gastroenterology, Department of Pediatrics, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, USA;¹⁷ Department of Pediatrics (Cardiology), Stanford University School of Medicine, Lucile Packard Children's Hospital, Palo Alto, USA;¹⁸ Department of Paediatric Gastroenterology, Starship Child Health, Auckland, New Zealand;¹⁹ Section of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Department of Pediatrics and the Digestive Health Institute, Children's Hospital of Colorado and University of Colorado School of Medicine, Aurora, USA;²⁰ Department of Gastroenterology and Clinical Nutrition, Royal Children's Hospital, Melbourne, Australia;²¹ Mazumdar Shaw Medical Center, Narayana Health, Bangalore, India;²² Department of Gastroenterology, Section of Hepatology, Children's Mercy Kansas City, Kansas City, USA;²³ Department of Pediatric Gastroenterology, and Nutrition, Necker-Enfants Malades Hospital, University of Paris, France;²⁴ Pediatric Liver Unit, National Reference Centre for Rare Pediatric Liver Diseases (Biliary Atresia and Genetic Cholestasis), FILFOIE, ERN RARE LIVER, Necker-Enfants Malades Hospital, University of Paris, France;²⁵ Division of Pediatric Gastroenterology, Department of Pediatrics, Oregon Health and Science University, Portland, USA;²⁶ Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Primary Children's Hospital, University of Utah, Salt Lake City, USA;²⁷ Leeds Children's Hospital, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Great Britain;²⁸ Paediatric and Liver Unit, Department Neurofarba, University of Florence and Meyer Children's University Hospital, Italy;²⁹ Department of Pediatrics, Center for Liver, Digestive, and Metabolic Diseases, University Medical Center Groningen, Netherlands;³⁰ Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, University of Minnesota, Minneapolis, USA;³¹ Department of Pediatrics, Children's Hospital & Medical Center, and University of Nebraska Medical Center, Omaha, USA;³² Gastroenterology & Hepatology Division, Department of Pediatrics, University of Washington, Seattle, USA;³³ Division of Gastroenterology & Hepatology, First Department of Pediatrics, "Agia Sofia" Children's Hospital, University of Athens, Greece;³⁴ First Department of Paediatrics, Semmelweis University, Budapest, Ungarn;³⁵ Division of Pediatric Gastroenterology and Hepatology, Department of Pediatrics, University of Pittsburgh School of Medicine, USA;³⁶ Division of Pediatric Gastroenterology, University of California San Diego, Rady Children's Hospital San Diego, USA;³⁷ Pediatric Gastroenterology Unit, Regina Margherita Children's Hospital, Azienda Ospedaliera-Universitaria Città della Salute e della Scienza, Turin, Italy;³⁸ Pediatric Hepatology and Liver Transplant Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain;³⁹ Department of Liver and Gastrointestinal Diseases, Biodonostia Health Research Institute – Donostia University Hospital, University of the Basque Country (UPV/EHU), San Sebastian, Spain;⁴⁰ Division of Paediatric Gastroenterology and Hepatology, Children's Hospital, London Health Sciences Centre, Western University, London, Canada;⁴¹ Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore, Policlinico, Servizio di Epatologia Pediatrica, Milan, Italy;⁴² Division of Pediatric Gastroenterology and Hepatology, Phoenix Children's Hospital, USA;⁴³ Pediatric Gastroenterology Unit, Centro Hospitalar Universitário Do Porto, Portugal;⁴⁴ Department of Pediatrics, Yale University School of Medicine, New Haven, USA;⁴⁵ Division of Gastroenterology, Hepatology, & Nutrition, Boston Children's Hospital and Harvard Medical School, USA;⁴⁶ Department of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA;⁴⁷ Paediatric Gastroenterology Unit, Cruces University Hospital, Bilbao, Spain;⁴⁸ Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Unit, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Spain;⁴⁹ Liver Unit, Birmingham Women's & Children's Hospital NHS Trust, and University of Birmingham, Great Britain;⁵⁰ Department of Hepatology and Gastroenterology, Aarhus University Hospital, Denmark;⁵¹ Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Canada;⁵² Department of Hepatology and Gastroenterology, Biodonostia Health Research Institute - Donostia University Hospital, Universidad del País Vasco (UPV/EHU),

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), San Sebastian, Spain;⁵³ Section of Pediatric Gastroenterology, Department of Pediatrics, University of Manitoba, Winnipeg, Canada;⁵⁴ The Center for Pediatric Liver Diseases, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai, China;⁵⁵ Department of Paediatrics, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center Children's Hospital, Seoul, Korea, Republik;⁵⁶ Paediatric Gastroenterology and Hepatology Division, Hospital Italiano Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina;⁵⁷ Department of Paediatrics, Faculty of Medicine, University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia;⁵⁸ Department of Paediatrics and Child Health, Division of Paediatric Gastroenterology, Chris Hani Baragwanath Academic Hospital, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa;⁵⁹ Division of Gastroenterology, Department of Pediatrics, Ramathibodi Hospital Mahidol University, Bangkok, Thailand;⁶⁰ Institute of Gastroenterology, Nutrition and Liver Diseases, Petah Tikva, Sackler Faculty of Medicine, Schneider Children's Medical Center of Israel, Tel-Aviv University, Israel;⁶¹ Department of Pediatric Gastroenterology and Organ Transplant, Koç University School of Medicine, Istanbul, Turkey;⁶² Department of Pediatric Hepatology, Institute of Liver and Biliary Sciences, New Delhi, India;⁶³ Paediatric Gastroenterology Department, Hospital de Base do Distrito Federal, Hospital da Criança de Brasília, Centro Universitário de Brasília, Brasília;⁶⁴ Paediatric Gastroenterology Service, Hospital da Criança Santo Antônio, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Complexo Hospitalar Santa Casa, Porto Alegre, Brasília;⁶⁵ Department of Paediatric Gastroenterology, Le Bonheur Children's Hospital, and The University of Tennessee Health Science Center, Memphis, USA;⁶⁶ Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Department, Istanbul University Istanbul Medical Faculty, Turkey;⁶⁷ Solid Organ Transplant Department, Children's Health – Children's Medical Center, Dallas, USA;⁶⁸ Department of Pediatrics, Medical University of Silesia in Katowice, Poland;⁶⁹ Division of Pediatric Gastroenterology, of Hospital da Criança Conceição do Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre, Brasília;⁷⁰ Department of Pediatric Gastroenterology, University Medical Center Utrecht, Netherlands;⁷¹ Division of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/Miami Transplant Institute, University of Miami, USA;⁷² Faculty of Health Sciences, Wits Donald Gordon Medical Centre, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa;⁷³ Division of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Department of Pediatrics, University of Rochester Medical Center Rochester, NY, USA;⁷⁴ Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, and Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University Medical Center Ljubljana, Slovenia;⁷⁵ Department of Pediatrics, Gynecology, and Obstetrics, Division of Paediatric Specialties, Swiss Paediatric Liver Center, University Hospitals Geneva and University of Geneva, Switzerland;⁷⁶ Department of Pediatrics, Dr. von Hauner Children's Hospital, University Hospital, LMU Munich;⁷⁷ Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital for Children, Boston, MA, USA;⁷⁸ Institute of Liver Studies, King's College London, UK

Introduction: Real-world evidence (RWE) analytics continue to advance natural history comparisons in rare diseases. The Global Alagille Alliance (GALA) is the largest global clinical research database for Alagille syndrome (ALGS). Maralixibat (MRX) is an ileal bile acid transporter inhibitor approved by the FDA for the treatment of cholestatic pruritus in patients with ALGS \geq 1 year of age. A prespecified analysis plan applied novel analytical techniques to compare RWE from GALA with a MRX cohort with the aim to compare event-free survival (EFS) in patients with ALGS. **Methods:** GALA contains retrospective data for clinical parameters, biochemistries and outcomes. The MRX database comprises of 84 ALGS patients with up to six years of data. EFS was defi-

ned as the time to first event of hepatic decompensation (variceal bleeding, ascites requiring therapy), surgical biliary diversion, liver transplantation (LT), or death. GALA was filtered to align key MRX eligibility criteria. The index time was determined via maximum likelihood estimation. Balance among baseline (BL) variables was assessed. Selection of patients and index time was blinded to clinical outcomes. Sensitivity and subgroup analyses, and adjustments for covariates, were applied. Missing outcomes data were censored at last contact.

Results: Of 1,438 patients in GALA, 469 were eligible. Age, total bilirubin (TB), γ -glutamyltransferase (GGT) and alanine aminotransferase (ALT) were well balanced between groups and no statistical differences were observed for age, mutation, region, TB, GGT and ALT. Median BL serum bile acids (sBA) was significantly higher in the MRX cohort ($p = 0.003$); 85 % of sBA data was not available in GALA. EFS rates in the MRX cohort were significantly better than those reported in the GALA control (crude 6-year EFS: 73 % and 50 %, respectively, and adjusted for age, sex, TB, ALT: HR = 0.305; 95 % CI: 0.189–0.491; $p < 0.0001$). Varied index times, weighted inverse probability of treatment weights, average treatment effect in the treated, LT and death only, regions, sBA sub-group, pruning events to twelve months were consistent with the primary result. Limitations include no standardised measure of pruritus and limited sBA data in GALA, and inherent bias for patients who enter a clinical trial.

Conclusion: This 6-year analysis suggests the potential for improved EFS with MRX in patients with ALGS. This RWE analysis provides a potential method to evaluate outcomes in long-term intervention studies where placebo comparisons are not feasible. Limitations will always be present given lack of prospective conduct and inherent biases, though sensitivity analyses can help mitigate and aid interpretation.

PIV-10 Odevixibat therapy in patients with FIC1-deficient progressive familial intrahepatic cholestasis and severe diarrhea following liver transplantation: a retrospective case series

G.-F. Vogle^{1,2}, E. Lainka³, S. Kathemann³, D. Aldrian¹, P. Rauschkolb⁴, C. Maucksch⁴, V. Valcheva⁴, C. Clemson⁴

¹ Department of Paediatrics, Medical University of Innsbruck, Austria;

² Institute of Cell Biology, Medical University of Innsbruck, Austria;

³ Department of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Liver Transplantation, University Children's Hospital, Essen; ⁴ Albireo Pharma, Boston, USA

Introduction: Features of progressive familial intrahepatic cholestasis due to deficiency in FIC1 (encoded by *ATP8B1*; PFIC1) may include disrupted bile acid handling, pruritus, poor growth, other extrahepatic manifestations, and progressive liver disease that can necessitate liver transplantation (LT). While certain symptoms of PFIC1 may resolve after LT, patients frequently have persistent malabsorption, diarrhea, and failure to thrive that can impact quality of life. In this case series, we present clinical details of three patients with PFIC1 and post-LT diarrhea that impacted daily activities who received odevixibat, an ileal bile acid transporter inhibitor, in clinical practice.

Methods: Retrospective patient data were collected by treating physicians using standardised forms and included demographic, clinical, and treatment information.

Results: Data from three male patients with post-LT diarrhea were collected. Prior to LT, patient symptoms included cholestasis, elevated serum bile acids, pruritus, dystrophy, and/or vitamin deficiencies. Patients experienced symptoms ranging from 1.8 to 4.8 years before LT and had unsatisfactory responses to conventional medical therapies. All patients underwent split LT, and common indications for LT included cholestasis, dystrophy, and intractable pruritus. After LT and prior to odevixibat initiation, patients had steatosis (patients 2 and 3), inflammation (patient 3), and diarrhea (all patients). Patient 3 underwent surgical biliary diversion at four years post-LT, which resolved the steatosis and inflammation. Post-LT diarrhea impacted the daily life and/or school functioning of all patients. Attempts to treat the diarrhea with cholestyramine (patients 2 and 3) and Orlapädon (patients 1 and 2) were unsuccessful, with unresolved diarrhea as the reason physicians cited for initiating odevixibat. After odevixibat initiation, patients had less-frequent and/or firmer stools at last available assessment, as well as improvements in aspects of daily life.

Conclusion: In patients with FIC1 deficiency, cholegenic diarrhoea after LT, which may be due to physiologic bile acid levels in the FIC1-deficient bowel, can be a frequent and severe symptom. The real-world data presented here indicate that odevixibat can improve diarrhea and quality of life in patients with PFIC1 and severe post-LT diarrhoea.

Poster Pankreatologie (PV)

PV-1 Nekrotisierende Pankreatitis und COVID-19 – eine interdisziplinäre Herausforderung

L. Biebach¹, E. Dammann¹, B. Strücker², H. Ullerich³, P. Schindler⁴, J. Merfort¹, R. Bettels¹, T. Kaiser¹

¹ Klinik für Kinder- und Jugendmedizin – Allgemeine Pädiatrie – Pädiatrische Gastroenterologie, Universitätsklinikum Münster; ² Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Münster; ³ Medizinische Klinik B (Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Klinische Infektiologie), Universitätsklinikum Münster; ⁴ Klinik für Radiologie, Universitätsklinikum Münster

Einleitung: Die akute Pankreatitis ist eine seltene Erkrankung im Kindesalter. Die nekrotisierende Verlaufsform ist selten und mit hoher Mortalität und Morbidität assoziiert. Neben Bauchtrauma, angeborenen anatomischen Anomalien, Medikamenten, Infektionen und vielen weiteren kommen auch im Kindesalter Gallensteine als Ursache einer Pankreatitis in Betracht. Eine kritische COVID-19-Infektion tritt im Kindes- und Jugendalter ebenfalls selten auf. Es existieren Fallberichte und Studien über das Auftreten von schweren Pankreatitiden bei COVID-19-Infektionen [1].

Andere Arbeiten sehen keinen ursächlichen Zusammenhang mit der Virusinfektion [2].

Methodik: Wir berichten über einen 16-jährigen Patienten mit kritischer Erkrankung bei ARDS im Rahmen einer COVID-19-Pneumonie und schwerer biliärer nekrotisierender Pankreatitis. Unsere Fallvorstellung demonstriert die Schwierigkeiten in der Therapie und die Notwendigkeit der interdisziplinären Zusammenarbeit bei diesem Krankheitsbild. Angesichts der Seltenheit beider Krankheitsbilder im jugendlichen Alter lässt auch dieser Fall einen Zusammenhang postulieren.

Resultate: Der Patient wurde initial mit schwerer biliärer Pankreatitis in einer externen Klinik aufgenommen. Gallensteine waren seit einem Jahr bekannt, der Patient war adipös, weitere Grunderkrankungen lagen nicht vor. Die Vorstellung erfolgte bei starken Oberbauchschmerzen, laborchemisch bestand eine ausgeprägte Lipasämie (> 12.000 U/l). Bei Aufnahme erfolgte auch die Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion, zunächst ohne weitere Symptome. Nach drei Tagen wurde der Patient bei Verschlechterung, insbesondere des pulmonalen Zustandes, in unsere Klinik verlegt. Bei ARDS war eine invasive Beatmung über fünf Tage erforderlich, im Anschluss erholte sich die pulmonale Situation. Allerdings entwickelten sich parallel ausgedehnte Nekrosezonen bei schwerer Pankreatitis, sodass unter konservativer Therapie nach einem Monat Drainagen (sowohl perkutan CT-gesteuert als auch endoskopisch transgastral) erforderlich wurden. Bei Duodenalstenose durch massive Schwellung im Pankreaskopf war eine enterale Ernährung trotz jejunaler Sondierung nicht suffizient möglich. Unter Abszessdrainage und antibiotischer Therapie kam es nicht zur Stabilisierung der Ernährungs- und Infektsituation, sodass nach zweieinhalb Monaten eine retroperitoneoskopische Nekrosectomie sowie eine laparoskopische Gastrojejunostomie und Cholezystektomie erfolgten. Die chirurgische Therapie folgte somit trotz Vorliegen von ausgedehnten Nekrosen minimalinvasiv im Step-up-Approach [3]. Die stationäre Entlassung war nach einem weiteren Monat möglich. Als Langzeitfolgen sind eine exokrine Pankreasinsuffizienz, ein pankreopriver Diabetes mellitus sowie eine anhaltende Pfortaderobstruktion durch äußerliche Kompression im Pankreaskopfbereich verblieben.

Schlussfolgerungen: Die nekrotisierende Pankreatitis erfordert eine langwierige und mit hoher Morbidität und Mortalität assoziierte interdisziplinäre Therapie (Kindergastroenterologie, Endoskopie, Chirurgie, Kinderendokrinologie, Radiologie). Die Seltenheit der Krankheitsbilder im jugendlichen Alter lässt auch in diesem Fall eine Assoziation mit der zeitgleichen COVID-19-Infektion vermuten.

Literatur

1. Mutneja HR et al. Acute pancreatitis in patients with COVID-19 is more severe and lethal: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol.* 2021;56(12):1467-72
2. Bulthuis MC et al. Acute pancreatitis in COVID-19 patients: true risk? *Scand J Gastroenterol.* 2021;56(5):585-7
3. van Santvoort HC et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med.* 2010;362(16):1491-502

PV-2 Komplizierte Mumps-Pankreatitis mit „walled off“-Nekrose – erfolgreiche endoskopische Therapie mit transgastrischen Drainagen

O. Raecke¹, M. Klausner², A. Longin³, W. Vogt², C. von Schnakenburg¹

¹ Klinik für Kinder und Jugendliche, Klinikum Esslingen; ² Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Onkologie/Hämatologie, Gastroenterologie und Infektiologie, Klinikum Esslingen; ³ Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin, Klinikum Esslingen

Einleitung: Pankreatitiden, verursacht von Viren, machen circa 5–7% der Pankreatitiden im Kindesalter aus. Nur sehr vereinzelt Fälle von akuten komplizierten Pankreatitiden mit (Pseudo-) Zystenbildung bei Mumpsinfektion sind in der Literatur altersübergreifend beschrieben. Die „walled off“-Nekrose (WON) kann den Verlauf einer akuten nekrotisierenden Pankreatitis komplizieren. Insbesondere im Kindesalter sind Komplikationen bei infektiösen Pankreatitiden eine Rarität. Wir berichten von einem achtjährigen Jungen, der im Rahmen einer schweren komplizierten Pankreatitis durch Mumps eine WON entwickelte.

Methodik: Kasuistik

Resultate: Mit akutem Abdomen stellte sich ein acht Jahre alter Junge in der Notfallambulanz vor. Als Ursache zeigte sich eine akute Pankreatitis (Lipase 2.181 U/l, CRP 138 mg/l). Die bildgebende Diagnostik zeigte eine massive ödematöse Schwellung des Pankreas mit teils nekrotisierenden Arealen. Die Pankreatitis klang bei zunächst nicht möglicher enteraler Nahrungszufuhr und teilparenteraler Ernährung bei CRP-Werten bis über 300 mg/l zögerlich mit eindrücklichem Krankheitsverlauf über 15 Tage ab. Aufgrund der eindrucksvollen Klinik, hohen septischen Temperaturen über zehn Tage bei nekrotisierender Pankreatitis Entschluss zur antibiotischen Behandlung mit Meronem. Ab Tag 7 war ein enteraler Nahrungsaufbau möglich. Bei zuvor nahezu erreichter Beschwerdefreiheit an Tag 16 plötzliche Verschlechterung mit massivem Erbrechen. Sonografisch und kernspintomografisch Nachweis einer $14 \times 8 \times 8$ cm großen WON. Transgastrisches Einbringen einer Drainage, die an Tag 10 nach Einlage gewechselt und um eine weitere ergänzt werden musste. Hierunter Rückgang der Flüssigkeitsansammlung. Spontaner unbemerkter enteraler Abgang einer Drainage und Entfernen der zweiten nach acht Wochen. Nach Drainageneinlage war jeweils ein rascher und komplikationsloser Nahrungsaufbau möglich. Bis heute 1,5 Jahre nach Pankreatitis ist der Junge beschwerdefrei mit guter Pankreasfunktion. Als Ursache konnte eine Mumps-Infektion mit positiven Mumps-IgM-Titern nachgewiesen werden. Anamnestisch waren noch neben Bauchschmerzen über 14 Tage vor Vorstellung eine Hodenschwellung und kurzzeitig erhöhte Temperaturen circa zehn Tage vor Vorstellung passend zur Mumps-Infektion berichtet worden.

Schlussfolgerungen: Wir berichten den eindrucksvollen Verlauf der Pankreatitis des Jungen, da er einerseits eine sehr seltene Komplikation einer viralen Pankreatitis – insbesondere auch im Kindesalter – zeigt, andererseits ein schönes Beispiel für eine erfolgreiche interdisziplinäre Zusammenarbeit pädiatrischer und internistischer Gastroenterologie ist. Die große Flüssigkeitsformation konnte endoskopisch mit passageren transgastrischen Plastik-Drainagen erfolgreich behandelt werden, wobei mehrere Drainagen mit großem Lumen zur suffizienten Behandlung

notwendig waren, was aufgrund der Zusammensetzung der Flüssigkeitsansammlung der WON erklärbar ist. Es wurden bewusst Plastik-Stents gewählt, um ein längeres Belassen der Drainagen und damit ein sicheres Ausheilen der WON zu ermöglichen.

WON treten häufig erst nach vier Wochen Krankheitsdauer auf. In unserem Fall scheint sie frühzeitig aufgetreten zu sein, wobei bereits vor der Vorstellung durch den Jungen einige Zeit Bauchschmerzen beklagt wurden, was darauf schließen lassen kann, dass die Pankreatitis schon längere Zeit andauerte.

PV-3 Novel p.G250A mutation associated with chronic pancreatitis highlights misfolding-prone region in carboxypeptidase A1 (CPA1)

M. A. Schmid¹, M. Sahin-Tóth², M. Sándor², F. G. Thiel^{2,3}, A. Demcsák², N. C. Morales Granda², B. C. Németh², S. Vajda⁴, A. Hörning¹

¹, Kindergastroenterologie, Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinik Erlangen; ² Department of Surgery, University of California Los Angeles, USA; ³ Innere Medizin, Universitätsmedizin Greifswald; ⁴ Department of Biomedical Engineering, Boston University, USA

Introduction: Inborn mutations in the digestive protease carboxypeptidase A1 (*CPA1*) gene may be associated with hereditary and idiopathic chronic pancreatitis (CP). Pathogenic mutations, such as p.N256K, cause intracellular retention and reduced secretion of *CPA1*, accompanied by endoplasmic reticulum (ER) stress, suggesting that mutation-induced misfolding underlies the phenotype. Here, we report the novel p.G250A *CPA1* mutation found in a 17-year-old female index patient with recurrent acute pancreatitis episodes in 2020. Repeated abdominal imaging (ultrasound, magnetic resonance cholangiopancreatography, and endoscopic ultrasound) showed no pathological changes in the pancreas parenchyma, the Wirsung duct, or the bile ducts. Sweat chloride concentration was normal. Pancreatic elastase levels in stool were in the normal range. Celiac and viral serology were negative. The patient's parents had no history of pancreas disease, however, the maternal grandfather died of pancreatic carcinoma. Genetic testing revealed no pathogenic variants in the *PRSSI*, *SPINK1*, *CTRC*, *CFTR*, *CLDN2*, *CASR*, and *LPL* genes. In the *CPA1* gene, the novel heterozygous c.749G>C (p.G250A) variant was identified.

Methods: To evaluate the effects of the p.G250A mutation on *CPA1*-expression and function, we transiently transfected HEK 293T cells and measured the levels of secreted pro*CPA1* in the conditioned medium using SDS-PAGE and enzymatic activity assays. Its functional properties were compared to those of the known pathogenic mutation p.N256K (reference control) and empty vector transfected cells in cell culture experiments.

Results: Functional properties of the p.G250A mutation were identical to those of the p.N256K mutation, confirming its pathogenic nature. We noted that both mutations are in a catalytically important loop of *CPA1* that is stabilized by the Cys248-Cys271 disulfide bond. Mutation of either or both Cys residues to Ala resulted in misfolding, as judged by the loss of *CPA1* secretion and intracellular retention. We re-analyzed seven previously reported *CPA1* mutations that affect this loop and found that all exhibited reduced

secretion and caused ER stress of varying degrees. The magnitude of ER stress was proportional to the secretion defect. Replacing the naturally occurring mutations with Ala (e.g., p.V251A for p.V251M) restored secretion, with the notable exception of p.N256A.

Conclusion: The disulfide-stabilized loop of *CPA1* is prone to mutation-induced misfolding, in most cases due to the disruptive nature of the newly introduced side chain. We propose that disease-causing *CPA1* mutations such as p.G250A exhibit abolished or markedly reduced secretion with pronounced ER stress, whereas *CPA1* mutations with milder misfolding phenotypes may be associated with lower disease risk or may not be pathogenic at all.

Literatur

1. Witt H et al. Variants in *CPA1* are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. *Nat Genet.* 2013;45(10):1216-20
2. Kujko AA et al. A novel p.Ser282Pro *CPA1* variant is associated with autosomal dominant hereditary pancreatitis. *Gut.* 2017;66(9):1728-30
3. Németh BC et al. Novel p.K374E variant of *CPA1* causes misfolding-induced hereditary pancreatitis with autosomal dominant inheritance. *Gut.* 2020; 69(4):790-2