

Moderne Therapie der primär biliären Cholangitis

UNIV.-PROF. DR. C. P. STRASSBURG

Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn

E-Mail: christian.strassburg@ukbonn.de

INHALT

Diagnose

Entwicklung und Grundsätze der Therapie

Indikation zur medikamentösen Therapie

Standardbehandlung mit Ursodesoxycholsäure

Zweitlinienbehandlung mit Obeticholsäure

Weitere therapeutische Ansätze

Behandlung der extrahepatischen Symptome

Lebertransplantation

Fazit für die Praxis

LECTURE BOARD

Prim. Priv.-Doz. Dr. Andreas Maieron

Leiter Klinische Abteilung für Innere Medizin 2, Universitätsklinikum St. Pölten

Univ.-Prof. Dr. Monika Lechleitner

Ärztliche Direktorin Landeskrankenhaus Hochzirl, Tirol

ÄRZTLICHER FORTBILDUNGSANBIETER

Ärztchammer für Niederösterreich, Wipplingerstraße 2, 1010 Wien

REDAKTIONELLE BEARBEITUNG

Mag. Ingo Schlager

Eine Literaturliste ist auf Anfrage bei der Redaktion erhältlich.

Der Originalartikel ist erschienen in „Der Internist“, Ausgabe 1/2018

© Springer Verlags GmbH 2018

Punkte sammeln auf... SpringerMedizin.at

Das DFP-E-learning ist Teil des Diplom-Fortbildungs-Programms (DFP) der Österreichischen Ärztekammer und ermöglicht qualitätsgesicherte Fortbildung durch das Studium von Fachartikeln nach den Richtlinien des DFPs.

DFP-Punkte online, per Post, Fax oder E-Mail

Der Multiple-Choice-Fragebogen des DFP kann bis zum **31. Mai 2019** eingereicht werden:

- Online: Für eingeloggte User steht der Beitrag und der Fragebogen unter www.springermedizin.at zur Verfügung.
- per Post: Prinz-Eugen-Straße 8-10, 1040 Wien
- per Fax: +43 1 330 24 26
- per E-Mail (eingescannter Test) an: susanna.hinterberger@springer.at

Approbation

Diese Fortbildungseinheit wird mit 2 DFP-Punkten



approbiert. Die Fortbildungspunkte werden rasch und unkompliziert mit Ihrer ÖÄK-Nummer elektronisch verbucht.

Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH

Springer Medizin

Susanna Hinterberger

susanna.hinterberger@springer.at

SpringerMedizin.at

Moderne Therapie der primär biliären Cholangitis

Die primär biliäre Cholangitis (PBC) ist eine chronische, immunvermittelte, granulomatöse Erkrankung der mikroskopischen Gallenwege, deren Ätiologie bislang nicht schlüssig geklärt ist. Die PBC betrifft zu 90% Frauen. Angesichts der historischen Wahrnehmung, dass bei Diagnosestellung in vielen Fällen eine Zirrhose vorlag, wurde ursprünglich die Bezeichnung „primär biliäre Zirrhose“ verwendet. Aufgrund der serologischen Definition PBC-spezifischer Autoantikörper, einer gestiegenen diagnostischen Wahrnehmung dieser Erkrankung, eines sehr langsamen Verlaufs der Fibrogenese und eines möglicherweise heute anderen Verlaufs der Entzündung und Fibrosebildung erfolgt die Diagnose aktuell überwiegend, bevor eine Zirrhose entstanden ist. Daher wurde, um Verunsicherungen bei den Betroffenen zu vermeiden, die Bezeichnung „Zirrhose“ im Akronym PBC durch „Cholangitis“ ersetzt. Die Bezeichnung „primär biliäre Zirrhose“ soll nicht mehr verwendet werden. Die Prävalenz der Erkrankung wurde in Europa während der vergangenen 30 Jahre mit 12–39 Fällen pro 100.000 Einwohner angegeben.

Diagnose

Die Diagnose der PBC umfasst die Anamnese, körperlicher Untersuchung, laborchemischen Veränderungen und einer (meist unauffälligen abdominellen) Sonographie. Laborchemisch lassen eine erhöhte alkalische Phosphatase (AP) in Kombination mit erhöhter γ Glutamyl-Transferase (γ -GT) und/oder erhöhtem direktem Bilirubin eine cholestatische Lebererkrankung vermuten. Neben der hepatischen Isoform der AP existieren eine ossäre, intestinale und placentare Isoform, weshalb Knochenstoffwechselstörungen wie der Morbus Paget oder eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden sollten. Hinweisend auf die PBC ist ebenfalls ein erhöhter Immunglobulin(Ig)-M-Spiegel. Anamnestisch muss eine mögliche medikamentös induzierte Leberschädigung („drug-induced liver injury“, DILI) erfragt werden. Bildgebendes Mittel der Wahl ist die abdominelle Sonographie. Zeigen sich dabei keine erweiterten Gallengänge, hepatischen Läsionen oder extrahepatischen Raumforderungen, ist eine intrahepatische Cholestase hochwahrscheinlich. In einem weiteren Schritt sollte im Serum nach antimitochondrialen Antikörpern (AMA) und PBC-spezifischen antinukleären Antikörpern (ANA: Anti-gp210 und Anti-Sp100) gefahndet werden. Die krankheitsspezifischen AMA vom Subtyp M2 finden sich bei über 90% der PBC Patienten.

Auch wenn diese Autoantikörper bei akuten Hepatopathien unspezifisch auftreten können, sind sie bei chronischer Cho-

lestase hoch sensitiv und spezifisch für die Diagnose einer PBC. Nur wenn diese Autoantikörper bei dringendem Verdacht auf PBC nicht nachgewiesen werden können oder der Verdacht auf Vorliegen einer PBC mit gleichzeitigen Zeichen der Autoimmunhepatitis vermutet wird, sollte eine Leberpunktion für die Diagnosestellung erfolgen.

Entwicklung und Grundsätze der Therapie

Die medikamentöse Therapie der PBC führt nach heutigen Erkenntnissen nicht zur Heilung, kann aber ihren Verlauf günstig beeinflussen und die Ausbildung einer Leberzirrhose als Folge der chronischen Inflammation verzögern oder innerhalb der Lebenszeit des Betroffenen verhindern.

In den 1980er-Jahren wurde eher zufällig ein positiver Effekt der körpereigenen Gallensäure Ursodesoxycholsäure (UDCA) auf die Aktivität der Leberwerte bemerkt. Eine 1991 publizierte kontrollierte Therapiestudie aus Frankreich führte schließlich zur Etablierung von UDCA als Standardtherapie der PBC. Die PBC wird dem Spektrum der autoimmunen Erkrankungen zugerechnet; ihre Pathomechanismen sind immunologisch bedingt. Therapeutische Versuche, die Erkrankung durch Immunsuppression effektiv zu behandeln, waren aber unwirksam.

Erst in den letzten Jahren gelang es, neue Therapiekonzepte zu prüfen und bis zur Zulassung zu führen, die vor allem auf einer Modulation nukleärer Rezeptoren beruhen, darunter der Farnesoid-X-Rezeptor (FXR) und der Peroxisomen-Proliferator-aktivierte Rezeptor α (PPAR α ; Abb. 1). Weitere Konzepte beinhalten medikamentöse Strategien, deren Ansatzpunkte die Fibrose, die Immunantwort und die Inflammation sind. Nach fast 30 Jahren, in denen UDCA als die einzige therapeutische Option für die Behandlung der PBC zur Verfügung stand, sind aktuell (September 2017, ClinicalTrials.gov) erstmalig 22 interventionelle Therapiestudien weltweit aktiv.

Als immunvermittelte Erkrankung ist die PBC nicht nur durch Krankheitssymptome gekennzeichnet, die die Leber betreffen. Rund 70% aller Patienten mit PBC leiden unter extrahepatischen Manifestationen. Am häufigsten sind Arthropathie, Sicca-Syndrom (Sjögren-Syndrom), Autoimmunthyreopathie und Kollagenosen. Der Cholestase zuzurechnende Symptome schließen den Pruritus, Fatigue, Fettstoffwechselstörungen, Knochenmineralisationsstörungen und einen Mangel fettlöslicher Vitamine ein. Daher umfasst die medikamentöse Therapie der PBC auch

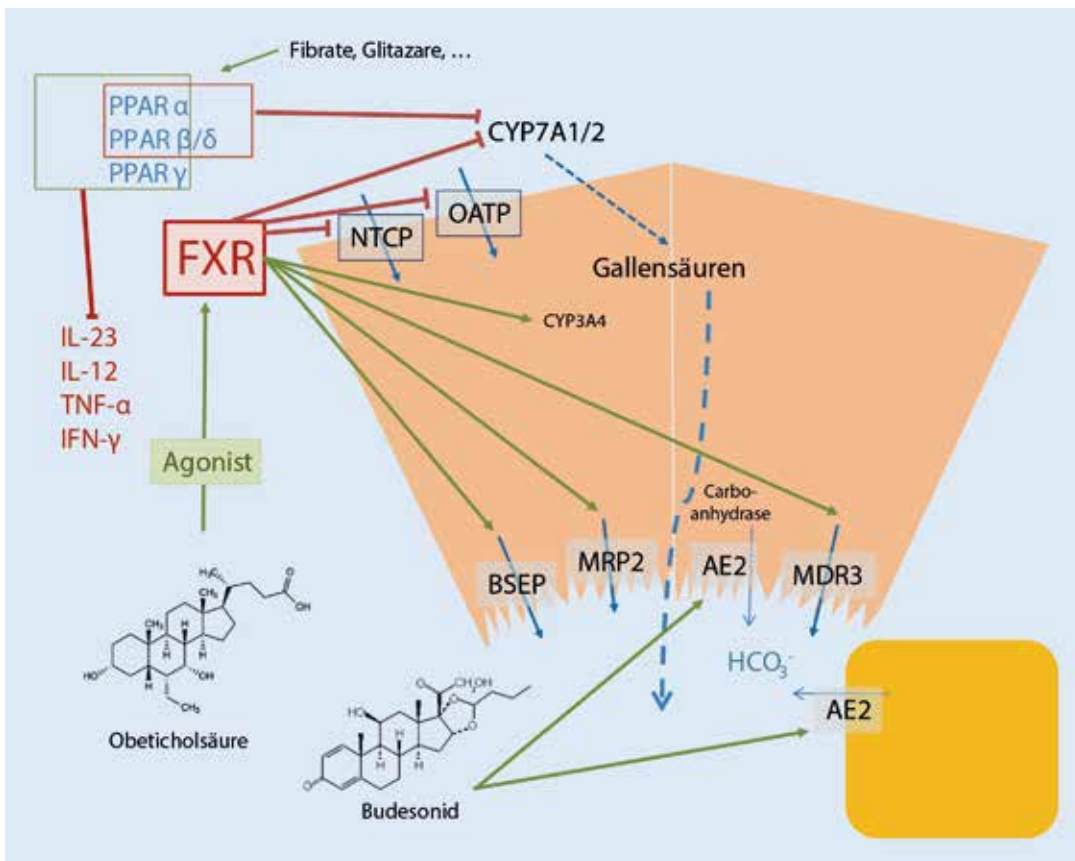


Abb. 1: Schematische Darstellung der hepatoprotektiven Rolle und Wirkungsweise von nukleären Rezeptoragonisten und Budesonid bei der primär biliären Cholangitis. PPAR α und γ hemmen die Gallensäuresynthese durch CYP7A1/2. PPAR α , γ und β/δ führen zur Verminderung von inflammatorischen Mediatoren wie IL-23 und IL-12 sowie TNF- α und IFN- γ . Agonisten des FXR hemmen CYP7A1 sowie die Influxpumpen NTCP und OATP, was intrazelluläre Gallensäuren reduziert. FXR stimuliert BSEP, MRP2 und MDR3 sowie CYP3A4, was zum Gallensäureexport und -stoffwechsel führt. Budesonid aktiviert den Bicarbonattransporter AE2. BSEP „Bile salt export pump“; CYP Cytochrom P₄₅₀; FXR Farnesoid-X-Rezeptor; IFN- γ Interferon- γ ; IL Interleukin; MDR3 „multidrug resistance protein 3“; MRP2 „multidrug resistance-associated protein 2“; NTCP „Na⁺-taurocholate cotransporting polypeptide“; OATP „organic anion-transporting polypeptide“; PPAR Peroxisomen-Proliferator-aktivierter Rezeptor; TNF- α Tumornekrose-Faktor α

die Behandlung der extrahepatischen Komponenten, die aus Sicht des Patienten – insbesondere bei Pruritus und Fatigue – in der Regel der führende Grund für eine Einschränkung der Lebensqualität sind.

Indikation zur medikamentösen Therapie

Die Indikation zur medikamentösen Behandlung der PBC besteht dann, wenn von den drei kennzeichnenden Kriterien zwei erfüllt sind (siehe auch Kapitel „Diagnose“):

- Chronisch erhöhte Cholestaseparameter (alkalische Phosphatase [AP], Gammaglutamyltransferase, Bilirubin) über mehr als 6 Monate
- Antimitochondriale Antikörper bzw. PBC-spezifische antinukleäre Antikörper
- Typische Histologie

Die Behandlung bei alleinigem Nachweis eines Autoantikörpers ist nicht indiziert.

Standardbehandlung mit Ursodesoxycholsäure

Basierend auf mehreren Therapiestudien und Metaanalysen empfehlen die Leitlinien der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), die Leitlinien der European Association for the Study of the Liver (EASL) und die vorab publizierte neue deutschsprachige Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) den Einsatz von UDCA als Erstlinientherapie.

UDCA ist eine physiologische Gallensäure, die bei Gesunden bis zu 3% des Gallensalzpools ausmacht. Durch orale Zufuhr kann dieser Anteil auf bis zu 50% erhöht werden. Die optimale Dosis der UDCA bei Patienten mit PBC scheint 13–15 mg/kgKG zu sein. In einer Metaanalyse von 3 Studien, in denen 548 Patienten mit dieser Dosis behandelt wurden, konnten eine biochemische Verbesserung sowie eine Verlangsamung der histologischen Progression und eine Verzögerung der Entwicklung einer Zirrhose beobachtet werden. Aufgrund der langsamen Progression der PBC, die ein Grundproblem für aussa-

gekräftigte Therapiestudien bei dieser Erkrankung ist, waren diese Effekte erst nachweisbar, wenn eine mindestens 4-jährige Behandlung erfolgt war.

Die Daten der Analyse waren insbesondere auf die positiven histologischen Effekte einer einzigen Studie zurückzuführen. So ist es nicht überraschend, dass eine weitere Metaanalyse von 8 Studien mit 1114 Patienten keinen Unterschied zwischen UDCA-Behandlung und Placebogruppe in Bezug auf die Transplantationshäufigkeit oder den Tod durch Leberversagen ergab. Bei der Analyse aller 16 randomisierten klinischen Studien, die UDCA gegen Placebo evaluierten, zeigte sich eine Verbesserung der Leberenzyme im Serum. Allerdings liegt in der Hälfte der Studien vermutlich ein systematischer Einflussfaktor vor, da die mit UDCA behandelten Patienten weniger häufig unter Ikterus und klinisch manifestem Aszites litten, während die Prävalenz von hepatischer Enzephalopathie und Varizenblutungen gleich verteilt war. Aus diesen Daten kann geschlossen werden, dass eine langfristige Therapie notwendig ist, die in frühen Erkrankungsstadien begonnen wird, um einen maximalen Vorteil für den Patienten zu erreichen.

Inzwischen werden große internationale Kohorten ausgewertet, um die Aussagekraft bei einer langsam progredienten Erkrankung zu erhöhen. Die Global PBC Study Group hat in einer Analyse von 4845 Patienten mit PBC ein signifikant höheres transplantationsfreies Überleben behandelter gegenüber unbehandelten Patienten nach 5, 10 und 15 Jahren beschrieben (5 Jahre: 90%/79%; 10 Jahre: 78%/59%; 15 Jahre: 66%/32%, $p = 0,001$). Das transplantationsfreie Überleben bei Patienten mit einer frühen PBC, die gut auf UDCA ansprechen, scheint dem einer gesunden Kontrollpopulation zu entsprechen.

UDCA ist eine körpereigene Substanz und wird als therapeutisches Medikament in der Regel ausgezeichnet vertragen. Gelegentlich auftretende Nebenwirkungen sind Stuhlveränderungen. In diesen Fällen empfiehlt sich eine langsame Dosisescalation. Sehr selten beobachtete allergische Reaktionen sind oft auf Zusatzstoffe in der Tablettengalenik zurückzuführen.

Tab. 1: Scores zur Beurteilung des Therapieansprechens und der Prognose unter UDCA-Therapie

Einfache Scores nach Therapieintervall unter UDCA		
Score	Zeit (Monate)	Therapieversagen wenn ...
Barcelona	12	Abnahme AP $\leq 40\%$ und AP \geq ONW
Paris-I	12	AP ≥ 3 -facher ONW oder AST ≥ 2 -facher ONW oder Bilirubin > 1 mg/dl
Rotterdam	12	Bilirubin ≥ 1 -facher ONW und/oder Albumin < 1 -facher ONW
Paris-II	12	AP $\geq 1,5$ -facher ONW oder AST $\geq 1,5$ -facher ONW oder Bilirubin > 1 mg/dl
Berechnete kontinuierliche Scores		
Score	Zeit (Monate)	Eingesetzte Parameter
UK-PBC	12	Albumin und Thrombozyten bei Therapiebeginn Bilirubin, AP und AST (oder ALT) nach 12 Monaten
GLOBE	12	Alter bei Therapiebeginn Bilirubin, AP, Albumin, Thrombozyten nach 12 Monaten
ALT Alanin-Aminotransferase; AP alkalische Phosphatase; AST Aspartat-Aminotransferase; ONW oberer Normwert; UDCA Ursodesoxycholsäure		

UDCA und Schwangerschaft

Bei jüngeren Patientinnen mit PBC besteht möglicherweise ein Kinderwunsch. Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist die Möglichkeit des Auftretens einer Schwangerschaft zu berücksichtigen. Frauen mit Kinderwunsch müssen deshalb ausführlich über die möglichen Risiken informiert werden. In der Fachinformation zu UDCA wird vor der Gabe im ersten Trimenon gewarnt. In Fall-Kontroll-Studien konnte eine UDCA-Therapie während der Schwangerschaft bei Patientinnen mit PBC oder primärer sklerosierender Cholangitis komplikationslos erfolgen, ebenso in einer Metaanalyse zur Schwangerschaftscholestase. Eine Fortsetzung der Therapie scheint eine perinatale laborchemische Exazerbation der Grunderkrankung verhindern zu können. Da zur UDCA-Therapie insbesondere im ersten Trimenon nur wenige Erfahrungswerte vorliegen, sollten Schwangere über die Datenlage aufgeklärt werden. Belege für eine Teratogenität bei Menschen liegen nicht vor. UDCA geht in geringer Konzentration in die Muttermilch über. Berichte über negative Einflüsse auf die körperliche und geistige Entwicklung von gestillten Kindern unter mütterlicher UDCA-Therapie liegen nicht vor. Gemäß der neuen DGVS-Leitlinie kann die UDCA-Therapie in der Schwangerschaft und Stillzeit fortgesetzt werden.

Beurteilung der Prognose der Erstlinienbehandlung

Die PBC sollte lebenslang und stadienadaptiert durch Nachsorge überwacht werden. Insbesondere weist das Ansprechen auf eine UDCA-Therapie prognostische Relevanz auf. Für die Aktivität der PBC sind biochemische Analysen im Serum von hoher

Aussagekraft. Hierzu wurden in der letzten Dekade laborwertbasierte Kriterien für das Therapieansprechen in Kohorten von 69 bis 375 Patienten erarbeitet und publiziert (Tab. 1). So bedeutet nach einem Jahr UDCA-Behandlung eine Normalisierung oder ein Abfall der AP um mindestens 40% entsprechend den Barcelona-Kriterien ein Ansprechen. Gemäß den Rotterdam-Kriterien ist dies bei einer Normalisierung von Albumin und Bilirubin gegeben, gemäß den Paris-II-Kriterien bei einer AP und Aspartat-Aminotransferase unter dem 1,5-fachen des oberen Normwerts bei gleichzeitigem Abfall von Bilirubin unter 1,0mg/dl. Mit der Etablierung multizentrischer Kohorten mit mehreren Tausend Patienten wurde deutlich, dass diese Kriterien unterschiedlich gut den Krankheitsverlauf diskriminieren können. Die Global PBC Study Group konnte zeigen, dass Patienten, die ein Jahr nach Beginn einer UDCA-Therapie sowohl einen Bilirubinwert unter 1,0mg/dl als auch einen AP-Wert unter dem doppelten oberen Normwert erreichten, die beste Prognose bezogen auf Lebertransplantation und Gesamtüberleben aufwiesen. Der Global PBC Score, der sich aus Alter, AP, Bilirubin, Thrombozytenzahl und Albumin zusammensetzt, kann online für die Abschätzung des individuellen Risikos berechnet werden (<https://www.globalpbc.com>).

Mithilfe dieser Beurteilungsinstrumente kann die Entscheidung zu einer Zweitlinientherapie begründet und gerechtfertigt werden, da ein statistisch relevantes Versagen der Therapie belegt werden kann, ohne dass auf einen langsam eintretenden, aber mortalitätsrelevanten Endpunkt, wie die Entwicklung einer Leberzirrhose, eines portalen Hypertonus oder einer Dekompensation, gewartet werden muss.

Zweitlinienbehandlung mit Obeticholsäure

Die meisten Patienten mit PBC sprechen gut auf eine UDCA-Therapie an und haben eine günstige Prognose. Neben den oben genannten Prädiktoren eines schlechten Ansprechens bzw. eines Versagens der Therapie gibt es Faktoren, bei denen eine engmaschige Therapieüberwachung sinnvoll ist und die die Patienten zu potenziellen Kandidaten für eine Zweitlinientherapie machen. Zu diesen Risikofaktoren zählt ein unzureichendes



Ansprechen auf eine Therapie mit UDCA, sowie männliches Geschlecht und junges Alter, Fatigue-Symptomatik oder Pruritus bei Erstdiagnose, eine fortgeschrittene Fibrose sowie der Nachweis von Anti-gp210 und Antizentromerautoantikörpern dazu. Prinzipiell sollten Patienten mit PBC und unzureichendem Ansprechen auf eine UDCA-Therapie in einem Zentrum mit Transplantationserfahrung behandelt werden.

Für diese Patienten sind in den letzten Jahren neue Strategien entwickelt worden. Die Evidenz aus klinischen Studien hat die Zulassung von OCA durch die EMA ermöglicht. OCA ist eine semisynthetische hydrophobe Gallensäure und ein hochaffi-

ner FXR-Agonist. Der physiologische Ligand von FXR ist Chenodesoxycholsäure, deren Aktivierungspotenzial jedoch ein Vielfaches geringer ist als das von OCA. Anders als UDCA, die als Gallensäure primär posttranslationale Effekte vermittelt, steuert OCA via FXR die Aktivierung von Genen, die Synthese, Transport, Exkretion, Absorption und Entgiftung von Gallensäuren regulieren (Abb. 1). FXR wird ubiquitär in den Organen exprimiert, die an der enterohepatischen Rezirkulation beteiligt sind. Neben den Effekten auf die Gallensäurehomöostase werden Inflammation, Fibrogenese und Metabolismus durch FXR moduliert.

In einer kontrollierten Phase-II-Studie an Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine UDCA-Therapie zeigte OCA gute Ergebnisse. Unter einer initialen Behandlung mit 5 mg OCA und einer Dosissteigerung auf 10 mg bei fehlendem Erreichen des primären Studienendpunkts wurde in der Phase-III-Studie POISE in der Kombinationstherapie mit UDCA signifikant häufiger der primäre Endpunkt erreicht als unter Placebo (primärer Endpunkt: Senkung der AP unter den 1,67-fachen oberen Normwert, mindestens um 15% und Normalisierung von Serumbilirubin). Allerdings wurden als Nebenwirkungen Pruritus unter höheren Dosen sowie eine Erhöhung des Low-density-Lipoprotein-Cholesterins beobachtet.

OCA wurde im Mai 2016 in den USA und im Dezember 2016 in der Europäischen Union zur Therapie der PBC bei fehlendem Ansprechen auf UDCA zugelassen – in Kombination mit UDCA oder als Monotherapie bei Intoleranz von UDCA. Noch ist nicht geklärt, ob OCA das Auftreten von PBC-Folgen wie Leberfibrose und Leberparenchymschädigung verringern und den langfristigen Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen kann. Aktuelle Studien widmen sich dieser Frage.

Weitere therapeutische Ansätze

PPAR-Agonisten: Ein interessanter und aktuell in Studien verfolgter Ansatz ist der Einsatz von PPAR α -Agonisten (sowie von PPAR γ - und PPAR δ -Agonisten; Abb. 1). Der nukleäre Rezeptor PPAR α wird in Leber, Niere, Darm und Herz exprimiert. Durch Aktivierung der PPAR α -UDP-Glukuronosyltransferase(UGT)-



Abb. 2 : Klinischer Aspekt des therapierefraktären Pruritus einer Patientin mit primär biliärer Cholangitis, Ikterus und erheblicher Einschränkung der Lebensqualität. a Typisches Muster der für das Kratzen erreichbaren Rückenregionen mit Vernarbungen und Diskolorationen. b Detailansicht von Kratztraumata und Narben am ikterischen Unterschenkel



Signalachse wird unter anderem die Lipidoxidation aktiviert, was zur Reduktion von Triglyzeriden führt, und die Gallensäuresynthese moduliert. Darüber hinaus führt die PPAR α -Aktivierung zu antiinflammatorischen Effekten.

Fibrate sind Agonisten nukleärer PPAR α -Rezeptoren und zur Therapie der Hyperlipidämie zugelassen. Ihre Wirkung ist aber auch gekennzeichnet durch eine Erhöhung der Aminotransferasen, Muskelschmerzen in höheren Dosen und eine Inhibition von Cytochrom-P₄₅₀-Enzymen (CYP2C9), was die Gefahr potenzieller Arzneimittelinteraktionen birgt. Zusätzlich sind nephrotoxische Effekte beschrieben. Grundsätzlich sollten wegen des hohen Risikos von Nebenwirkungen und Arzneimittelinterferenzen Fibrate vor allem bei cholestatischen Lebererkrankungen nicht zum Einsatz kommen.

Bezafibrat und Fenofibrat wurden bei PBC-Patienten in 25 Studien geprüft. Ein positiver Effekt auf den Verlauf der Cholestaseparameter ist dokumentiert. Eine retrospektive Studie zeigte eine Verbesserung der Prognose durch die Gabe von Fibraten zusätzlich zu UDCA, wobei Kreatinin- und Bilirubinerhöhungen bei Patienten mit Zirrhose beobachtet wurden. In der placebokontrollierten BEZURSO-Studie wurde die PBC bei unzureichendem Ansprechen auf UDCA mit 400 mg Bezafibrat pro Tag therapiert. Es zeigte sich ein signifikantes Therapieansprechen in Bezug auf Leberwerte, Lebersteifigkeit sowie Juckreizintensität nach 2 Jahren Therapie. Zum jetzigen Zeitpunkt kann die Therapie mit Fibraten nicht generell empfohlen werden, da die Auswertung von Studiendaten dazu aussteht und ein Effekt auf das transplantationsfreie Überleben bislang unbewiesen ist. Fibrate werden in den EASL Guideline klar als off label Alternative beschrieben. Glitazare, die sowohl PPAR α - als auch PPAR γ -Agonisten sind, sind ebenfalls attraktive Kandidaten für die Therapie der PBC.

Tab. 2: Stufentherapie des cholestatischen Pruritus

Stufe	Wirkstoff	Dosis	Kommentar
1	Colestyramin	4–16 g/Tag	Interaktion mit Medikamenten durch Hemmung intestinaler Resorption. Abstand von 4 h zur Einnahme anderer Wirkstoffe empfohlen
2	Rifampicin	150–600 mg/Tag	Arzneimittelinteraktion durch Enzyminduktion. Hepatotoxizität (Latenz)
3	Naltrexon	50 mg/Tag	Wegen Opioidentzugssyndroms einschleichende Dosierung empfohlen
4	Sertralin	100 mg/Tag	Inhibition hepatischer Enzyme kann zu Interaktionen führen. Plasmabindung kann zu Interaktionen führen

Budesonid: Die Behandlung der PBC mit Steroiden war nicht erfolgreich, dennoch stellt das synthetische Steroid Budesonid eine interessante Alternative dar, deren Wirkung nicht primär allein immunsuppressiv ist. Budesonid unterliegt einem hohen First-Pass-Metabolismus und erreicht bei Patienten ohne Zirrhose und ohne portalen Hypertonus geringe systemische und hohe hepatische Konzentrationen. Budesonid ist nicht nur ein Glukokortikoidrezeptoragonist, sondern auch ein Pregnan-X-Rezeptor(PXR)-Aktivator. Budesonid führt außerdem zur Aktivierung der Anionenpumpe AE2 und wirkt damit synergistisch mit UDCA (Abb. 1).

Im Jahr 1999 wurde eine Studie publiziert, in der 9 mg Budesonid pro Tag bei 39 Patienten sowohl biochemische als auch histologische Verbesserungen zeigten. In einer offenen Studie an 22 Patienten zeigte sich dem entgegen allerdings eine Verschlechterung der Osteopenie. Aufgrund der hepatoprotektiven Effekte ist Budesonid ein Kandidat für die Therapie der PBC, auch für Kombinationsbehandlungen mit FXR-Agonisten wie OCA und anderen in Studien befindlichen FXR-Agonisten. Aktuell sind die Erfahrungen bei Nichtansprechen auf UDCA limitiert und die Anwendung auf Patienten ohne Leberzirrhose oder portalen Hypertonus beschränkt. Die Ergebnisse einer laufenden Phase-III-Studie, die die Kombination von UDCA und Budesonid bei Patienten mit PBC untersucht, stehen aus.

Behandlung der extrahepatischen Symptome

Der PBC-assoziierte Pruritus und das Fatigue-Syndrom schränken die Lebensqualität von Patienten mit PBC am deutlichsten ein. Die Fatigue umfasst Schlafstörungen, Tagesmüdigkeit und autonome Dysfunktionen. Sie ist bei etwa 40% der Patienten mit PBC moderat bis schwerer ausgeprägt. Interessant ist, dass Fatigue sich auch nach einer Lebertransplantation bei weiblichen Patienten mit PBC meist nicht bessert; bei männlichen

Patienten kann sie sogar zunehmen. Der als unerträglich und quälend erlebte Pruritus, der bis zu 70% der Patienten mit PBC betrifft, führt aufgrund einer nachts gesteigerten Intensität oft ebenfalls zu schwerem Schlafmangel, was Abgeschlagenheit, Depression und gelegentlich Suizidalität begünstigen kann (Abb. 2).

Aus beiden Komplikationen der PBC entstehen für die Betroffenen Tagesmüdigkeit und Abgeschlagenheit, die für Außenstehende oft nicht erkennbar sind oder nachvollzogen werden können, aber Arbeitsfähigkeit, tägliches Leben und soziale Kontakte erheblich einschränken. Die Therapie dieser Komplikationen ist bis heute nicht befriedigend gelöst.

Pruritus

Der Behandlung des cholestatischen Pruritus erfolgt in Stufen (Tab. 2). Hierbei handelt es sich um Therapieversuche, da ein genereller Pathomechanismus inklusive eines einzigen verantwortlichen Entstehungswegs nicht geklärt ist.

Im ersten Schritt werden unspezifische Maßnahmen der Hautfettung und einer optimalen Raumbefeuchtung eingesetzt. UDCA und Antihistaminika sind nicht effektiv. Antihistaminika sollten nicht gegeben werden.

Colestyramin und Colesevelam: Colestyramin ist für den cholestatischen Juckreiz zugelassen, hat ein günstiges Verträglichkeitsprofil, ist aber nur in unkontrollierten Fallstudien untersucht. Colesevelam, das bessere Bindungseigenschaften für Gallensalze aufweist, war in einer doppelt verblindeten, randomisierten Multicenterstudie nicht überlegen. Beim Einsatz von beiden muss die Wirkung auf die Resorption anderer Medikamente beachtet und ein zeitlicher Einnahmeabstand eingehalten werden.

Rifampicin: Rifampicin ist ein PXR-Agonist, der in 4 prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten Studien eine Wirksamkeit aufwies. Bei 12% der Patienten kann allerdings mit einer Latenz von Wochen bis Monaten eine Hepatitis mit Syntheseeinschränkung auftreten, sodass die Leberwerte überwacht werden müssen. Der Wirkstoff führt zu einer rötlichen Verfärbung von Urin und Tränenflüssigkeit und weist durch Enzyminduktion ein hohes Interaktionspotenzial für andere Medikamente auf.

Naltrexon: Naltrexon ist ein oraler Antagonist aller Opioidrezeptoren, der in placebokontrollierten, randomisierten Studien einen moderaten Effekt auf den Pruritus zeigte. Oft kommt es allerdings bei Therapiebeginn zu Symptomen, die einem Opioidentzug gleichen, sodass eine graduelle Dosissteigerung sinnvoll ist. Zur Vorbeugung einer Wirksamkeitsabschwächung durch Gewöhnung sind tageweise Einnahmepausen sinnvoll.

Sertralin und Paroxetin: Sertralin ist ein selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer, für den in einzelnen Studien eine geringe Wirksamkeit nachgewiesen wurde. Paroxetin kann mit ähnlicher Wirkung eingesetzt werden.

Bei Versagen der vier medikamentösen Ansätze können in spezialisierten Zentren die extrakorporale Albumindialyse, die Plasmapherese und die biliäre Drainage mittels nasobiliärer Sonde erwogen werden. Eine Lebertransplantation kann nach Ausschöpfung aller oben genannten Optionen erwogen werden.

Fatigue

Der Pathomechanismus der Fatigue ist nicht verstanden. Für die Therapie stehen keine spezifischen Interventionsmöglichkeiten zur Verfügung. In schweren Fällen kann Modafinil eingesetzt werden, das für die Behandlung der Narkolepsie zugelassen ist und für das in unkontrollierten Studien ein positiver Effekt auf die schwere Tagesmüdigkeit berichtet wurde. Bei längerer Anwendung treten Schwindelattacken und gastrointestinale Nebenwirkungen auf, die oft zur Beendigung der Therapie führen. Durch eine Lebertransplantation kann die Fatigue nicht sicher beseitigt werden, daher stellt sie für sich genommen keine Indikation zur Transplantation dar.

Hypercholesterinämie

Bei Patienten mit PBC ist in der Regel eine Hypercholesterinämie nachweisbar. Hierbei liegt eine Erhöhung von Lipoprotein X vor, das kein Risikofaktor für arteriosklerotische Folgeschäden ist. In Studien konnte kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko der Hypercholesterinämie bei PBC belegt werden. Die PBC-assoziierte Hypercholesterinämie ist beim Fehlen anderer Risikofaktoren daher nach aktuellem Stand nicht behandlungsbedürftig.

Lebertransplantation

Als einzig kurative Option bei einem fortgeschrittenen Leberschaden steht die Lebertransplantation zur Verfügung.

Fazit für die Praxis

- Die Gabe von UDCA (13–15 mg/kgKG) ist die Standardbehandlung der PBC.
- Bei UDCA-Versagen kann OCA in Kombination mit UDCA eingesetzt werden (bei UDCA-Intoleranz auch allein). Langzeiteffekte sind noch nicht bekannt.
- Das Ansprechen auf UDCA und die Prognose der PBC können mit Scores bestimmt werden.
- Eine möglichst frühe Therapie bringt Patienten mit PBC den maximalen Nutzen.
- Patienten mit isolierten PBC-spezifischen Autoantikörpern, aber ohne biochemische Auffälligkeiten werden nicht behandelt.
- UDCA kann während Schwangerschaft und Stillzeit weiter gegeben werden.
- Eine Therapie des Pruritus mit Antihistaminika ist obsolet.

UNIV.-PROF. DR. C. P. STRASSBURG

Medizinische Klinik und Poliklinik I,
Universitätsklinikum Bonn
E-Mail: christian.strassburg@ukbonn.de

© Springer Verlag

Fragebogen

zum DFP-E-Learning

Im Rahmen des Diplom-Fortbildungsprogramms ist es möglich, durch das E-Learning Punkte zu erwerben. Nach der Lektüre des DFP-Artikels beantworten Sie bitte die Multiple-Choice-Fragen. Eine Frage gilt dann als richtig beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten angekreuzt sind. Bei positiver Bewertung (66 Prozent der Fragen) werden Ihnen 2 DFP-Fachpunkte zuerkannt. Einsendeschluss ist der **31. Mai 2019**.

- **Online:** Sie haben die Möglichkeit, den Fragebogen unter www.springermedizin.at herunterzuladen oder unter E-Learning auf der Website der Österreichischen Akademie der Ärzte www.meindfp.at auszufüllen.
- Per Post oder Fax an die Redaktion von Springer Medizin Wien (z. Hd. Susanna Hinterberger), Prinz-Eugen-Straße 8-10, 1040 Wien, Fax: 01/330 24 26
- Per E-Mail (eingescannter Test) an: susanna.hinterberger@springer.at

1. Inwiefern gibt es bei der PBC einen Zusammenhang zwischen dem Geschlecht der Patienten und der Erkrankung? (1 richtige Antwort)

- a. Die PBC betrifft zu 90 Prozent Männer
- b. Die PBC betrifft zu 90 Prozent Frauen
- c. Die PBC betrifft beide Geschlechter in etwa gleich
- d. Die PBC betrifft zu einem Drittel Frauen

2. Welche Charakteristika treffen auf die PBC zu? (3 richtige Antworten)

- a. Die PBC ist eine akute Erkrankung der mikroskopischen Gallenwege
- b. Die PBC ist eine chronische Erkrankung der mikroskopischen Gallenwege
- c. Die PBC ist eine Autoimmunerkrankung
- d. Die Pathomechanismen der PBC sind immunologisch bedingt

3. Ein Großteil der PBC-Patienten leidet unter extrahepatischen Manifestationen. Welche davon zählen zu den häufigsten? (3 richtige Antworten)

- a. Pruritus
- b. Fatigue
- c. Hypertonie
- d. Kollagenosen

4. Welche Therapie ist die Standardbehandlung (Erstlinientherapie) der PBC? (1 richtige Antwort)

- a. Die Therapie mit Ursodesoxycholsäure (UDCA)
- b. Die Therapie mit Obeticholsäure (OCA)
- c. Die Therapie mit PPAR-Agonisten
- d. Die Therapie mit Steroiden

5. Welche Wirkstoffe kommen im Zuge der Stufentherapie des choleatischen Pruritus zum Einsatz? (3 richtige Antworten)

- a. Colestyramin
- b. Rifampicin
- c. Budesonid
- d. Sertralin

6. Welche Aussagen treffen zum Auftreten von Fatigue bei PBC-Patienten zu? (3 richtige Antworten)

- a. Der Pathomechanismus der Fatigue ist nicht klar.
- b. Für die Therapie stehen keine spezifischen Interventionsmöglichkeiten zur Verfügung.
- a. In schweren Fällen kann Modafinil eingesetzt werden.
- b. Die Fatigue kann nur durch eine Lebertransplantation sicher beseitigt werden.

Absender (bitte gut leserlich ausfüllen):

ÖÄK-Nummer: _____

Name: _____

Zutreffendes bitte ankreuzen:

Frau Herr

Adresse: _____

Ich besitze ein gültiges ÖÄK-Diplom

Ort/PLZ: _____

Altersgruppe: < 30 31 – 40 41 – 50
 51 – 60 > 60

Telefon: _____