

Neuer Ansatz bei primär sklerosierender Cholangitis

Effektivität von Norursodeoxycholsäure in Phase-II-Studie bestätigt

Bei Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis (PSC) beschränkten sich die therapeutischen Möglichkeiten bisher auf die Symptomlinderung sowie die Lebertransplantation im Endstadium. Nun besteht erstmals Hoffnung auf eine effektive medikamentöse Therapie. In einer auf dem europäischen Leberkongress vorgestellten Studie konnte mit Norursodeoxycholsäure (norUDCA) die Alkalische Phosphatase im Serum (ALP) als Marker der Leberschädigung gesenkt werden.



Michael Trauner

Die primär sklerosierende Cholangitis ist eine seltene, chronisch verlaufende Lebererkrankung, bei der es durch Entzündung und Vernarbung der intra- und extrahepatischen Gallengänge zur Anhäufung von Gallensäuren in der Leber und in der Folge zur biliären Zirrhose kommt. Zu den frühen Symptomen zählen Müdigkeit und Ikterus; bei Entwicklung einer Leberzirrhose kommen portale Hypertonie und Leberversagen hinzu. Die Patienten haben auch ein erhöhtes Risiko für Leber- und Gallengangskrebs. Im Endstadium hilft häufig nur noch die Lebertransplantation.

«Unsere Studie zeigt, dass Norursodeoxycholsäure eine mögliche Therapieoption für die Patienten mit dieser chronischen und beeinträchtigenden Erkrankung sein könnte», berichtete Erstautor Prof. Michael Trauner, Gastroenterologe an der medizinischen Universität in Wien, bei der Präsentation der Studie im Rahmen der Late Breaker Session. Die verwendete Substanz Norursodeoxycholsäure (norUDCA) ist ein um eine Seitenkette verkürztes Homolog der bereits in der Medizin, auch bei Gallengangskrankheiten verwendeten und natürlich vorkommenden Gallensäure Ursodeoxycholsäure (UDCA). UDCA wird heute unter anderem in der Behandlung von Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis eingesetzt, der klinische Nutzen wird allerdings kontrovers diskutiert (1).

Antiproliferative, antifibrotische und antiinflammatorische Effekte

In präklinischen Studien zeigte die neu entwickelte Substanz norUDCA antiproliferative, antifibrotische und antiinflammatorische Eigenschaften. norUDCA unterliegt einem «cholehepatischen Shunting», es wird also bereits in den Gallengängen wieder resorbiert und erneut der Leberzelle zugeführt. Weiterhin bewirkt es die Induktion eines bikarbonatreichen Galleflusses (1).

Bei der nun vorgestellten Studie (2) handelte es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie der Phase II, an der insgesamt 161 Patienten mit PSC und erhöhten ALP-Werten aus 12 europäischen Ländern beteiligt waren. Sie erhielten für 12 Wochen entweder norUDCA in drei unterschiedlichen Dosierungen (500, 1000 oder 1500 mg/Tag) oder Plazebo. Als primärer Endpunkt wurde die relative Veränderung der ALP nach 12 Wochen Therapie im Vergleich zum Ausgangswert bestimmt.

Signifikante Reduktion der Alkalischen Phosphatase

In der Intent-to-treat-Analyse (ITT) wurde gezeigt, dass norUDCA die Serum-ALP dosisabhängig reduzierte – und zwar um 12,3 Prozent (500 mg), 17,3 Prozent (1000 mg) und 26 Prozent (1500 mg). Dagegen wurde in der Plazebogruppe ein leichter Anstieg der Serum-ALP um 1,2 Prozent registriert (siehe *Abbildung*). Unerwünschte Wirkungen traten in allen Behandlungsgruppen in ähnlicher Häufigkeit wie in der Plazebogruppe auf.

Diese bisherigen Ergebnisse rechtfertigen die weitere Überprüfung dieses Therapieansatzes in einer grossen Phase-III-Studie, betonte Trauner. Es sei darüber hinaus zu erwarten, dass dieser Wirkmechanismus auch bei Leber- und Gallenwegserkrankungen anderer Genese einen positiven therapeutischen Effekt aufweisen werde.

Adela Žatecky

Referenzen:

- Fickert P et al.: 24-norUrsodeoxycholic acid is superior to ursodeoxycholic acid in the treatment of sclerosing cholangitis in Mdr2 (Abcb4) knockout mice. *Gastroenterology* 2006; 130: 465–481.
- Trauner M et al.: Norursodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis: Results of a Phase II dose finding study. EASL 2016, Late Breaker Abstract LB02.

Quelle: Late Breaker Session beim EASL 2016, 16. April 2016 in Barcelona.

DOSISABHÄNGIGE REDUKTION DER ALP

