

Gallensäuren

Noch ungeahnte Chancen bei Therapie und Prävention?

Die Bedeutung der endogenen Gallensäuren wird derzeit intensiv erforscht. Sie ist wohl weit grösser als lange gedacht, wie jüngste Befunde andeuten. So scheinen Gallensäuren viele physiologische Prozesse zu steuern und auch an pathologischen Vorgängen beteiligt zu sein. Einzelne Vertreter wie die Ursodeoxycholsäure können therapeutisch genutzt werden, und das möglicherweise umfassender als bis anhin üblich.

CHRISTINE VETTER

Das therapeutische Potenzial von Gallensäuren scheint in der modernen Medizin bis heute nur unzureichend genutzt zu werden. Denn die Bedeutung, die diesen in der Leber aus Cholesterin gebildeten Substanzen zukommt, wird erst nach und nach offenbar: «Die Gallensäuren spielen keineswegs nur eine Rolle bei der Fettresorption, wie lange angenommen wurde», meinte Professor Dr. Michael Trauner aus Graz bei einem Pressegespräch anlässlich der XIII. Falk-Leber-Woche in Freiburg. «Es handelt sich vielmehr um wichtige Signalmoleküle, die zahlreiche physiologische Vorgänge steuern und auch an pathologischen Prozessen beteiligt sind.»

Hormonähnliche Wirkungen

Ähnlich wie Hormone greifen die Gallensäuren laut Trauner direkt in Stoffwechselprozesse ein. Sie sind an der Regulation der Gallesekretion beteiligt und über einen Rückkopplungsmechanismus direkt auch an der Gallensäuresynthese. Darüber hinaus nehmen Gallensäuren Einfluss auf den Glukose-, den

Lipid- und den Energiestoffwechsel, und sie spielen eine Rolle bei der Immunabwehr.

Zu differenzieren ist dabei zwischen nichttoxischen und toxischen Gallensäuren. Erstere entfalten günstige Wirkungen wie beispielsweise das Anknüpfen der Choleresse oder die Förderung der Leberregeneration. Ein Paradebeispiel hierfür ist nach Trauner die Ursodeoxycholsäure (UDC), welche als wichtiges Therapieprinzip bei verschiedenen cholestasebedingten Krankheitsbildern genutzt wird. Bei der Akkumulation toxischer Gallensäuren drohen dagegen pathologische Prozesse: «Gallensäuren können den Zelltod fördern und an der Entwicklung einer Leberfibrose beteiligt sein», sagte Trauner in Freiburg. Toxische Gallensäuren sind ausserdem für den bei vielen Lebererkrankungen zu beobachtenden Juckreiz massgeblich verantwortlich.

Überlebensvorteile bei cholestatischen Lebererkrankungen

Die Chancen, mit nicht toxischen Gallensäuren wie der UDC (z.B. Ursolfalk®, Ursochol®) Krankheitsbilder günstig zu

beeinflussen, wird bis anhin möglicherweise nur in Ansätzen genutzt. Fest etabliert ist die Behandlung mit UDC bei den cholestatischen Lebererkrankungen wie der primär biliären Zirrhose (*Abbildung*). Bei dieser Erkrankung wurde gezeigt, dass UDC nicht nur die Leberwerte und die Histologie bessert, sondern auch das transplantatfreie Überleben verlängert. «Die Patienten haben unter der Behandlung mit Ursodeoxycholsäure klare Überlebensvorteile», erläuterte Trauner.

Günstige Therapieeffekte der hydrophilen, nichttoxischen Gallensäure werden bei vielen Störungen gesehen. Dazu gehören weitere cholestatische Lebererkrankungen wie die primär sklerosierende Cholangitis, aber auch Overlap-Syndrome sowie die Schwangerschaftscholestase, die chronische Graft-versus-Host-Disease, eine medikamenteninduzierte Cholestase und die zystische Fibrose.

Dabei gibt es Bemühungen, die Behandlungsmöglichkeiten zu optimieren, sei es durch eine Erhöhung der UDC-Dosierung, wie es bei der primär sklerosieren-

..... Merksätze

- Gallensäuren fungieren laut neuesten Erkenntnissen als hormonähnliche Signalmoleküle. Sie sind an der Steuerung vielfältiger Stoffwechselprozesse in der Leber beteiligt.
- Neue Befunde weisen auf einen krebsvorbeugenden Effekt von Ursodeoxycholsäure im Darmtrakt und in den Gallenwegen hin.

Primär biliäre Zirrhose (PBC)

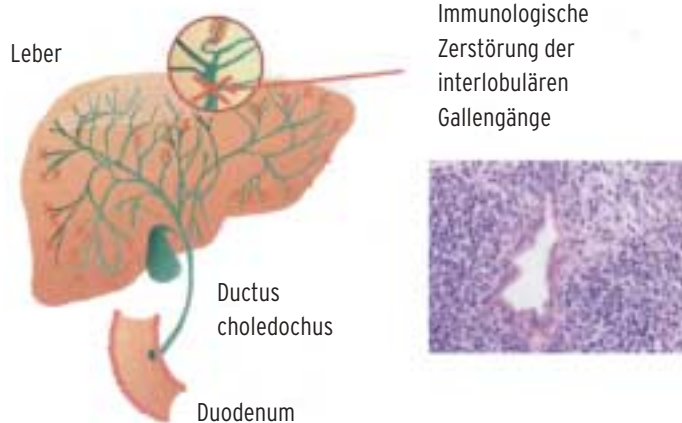


Abbildung: Ursodeoxycholsäure stimuliert nicht nur die Gallesekretion, sondern hat auch protektive Wirkungen auf das Gallengangepithel und verhindert den programmierten Zelltod (mod. nach Paumgartner, 2002).

Indikationen für Ursodeoxycholsäure

- Primär biliäre Zirrhose
- Primär sklerosierende Cholangitis
- Overlap-Syndrome
- Schwangerschafts-Cholestase
- Chronische Graft-versus-Host-Disease
- Medikamentös induzierte Cholestase
- Gallengangatresie
- Zystische Fibrose

den Cholangitis sinnvoll zu sein scheint, oder durch die Kombination mit Steroiden, einer Strategie, die bei den Overlap-Syndromen verfolgt wird. Hierbei geht das Bestreben dahin, Substanzen wie das Budesonid als Kombinationspartner einzusetzen, da es infolge seines starken First-Pass-Effektes im Vergleich zu anderen Glukokortikoiden weniger steroidbedingte Nebenwirkungen verursacht.

Prävention von malignen Tumoren

Aktuelle Befunde belegen darüber hinaus eine tumorpräventive Wirkung von UDC. «Die Gallensäure scheint direkt der Entstehung von Dickdarmkrebs entgegenzuwirken», so Trauner. Ähnliche Effekte scheint es beim Cholangiokarzinom zu geben. Auch bei diesen Tumoren gibt es neue Erkenntnisse, die auf eine Schutzwirkung von UDC hinweisen.

Dass sich damit das therapeutische Potenzial wohl noch nicht erschöpft, zeigen erste Untersuchungen, die eine Rolle der hormonähnlichen Substanzen auch beim Lipid- und Glukosestoff-

wechsel wahrscheinlich machen. Das aber könnte ein ganz neues Forschungsfeld werden, und es ist nach Trauner möglich, dass sich den Gallensäuren damit künftig völlig neue Indikationen eröffnen werden. «Einsatzbereiche im Rahmen des metabolischen Syndroms sind durchaus denkbar», so der Referent.

Juckreiz – vor allem bei Schwangeren darauf achten

Für den Allgemeinarzt ist in diesem Zusammenhang das Symptom Juckreiz von Bedeutung, und das vor allem, wenn Schwangere im zweiten oder dritten Trimenon über ein solches Problem klagen. Denn der Juckreiz ist das Leitsymptom einer Schwangerschaftscholestase, die nach Frau Dr. Jurate Kondrackiene aus Kaunas (Litauen) oft erst mit Verzögerung diagnostiziert wird. Eine frühzeitige Behandlung mit UDC ist aber wichtig, nicht allein, um den Juckreiz der werdenden Mutter zu behandeln, sondern primär, um Schwangerschaftskomplikationen abzuwenden und die Prognose des Kindes zu bessern. Was dies konkret bedeutet, machte die Medi-

zinerin unmissverständlich deutlich: «Ohne Behandlung kommt es in 19 bis 60 Prozent der Fälle zu einer Frühgeburt und bei 1 bis 2 Prozent sogar zur Totgeburt des Kindes.»

Dass UDC das Mittel der Wahl ist, zeigt eine Vergleichsstudie mit Cholestyramin bei 84 Frauen mit Schwangerschaftscholestase. Gegenüber der Vergleichsmedikation erfolgte die Entbindung bei mit UDC behandelten Frauen näher am errechneten Geburtstermin, die Kinder hatten ein höheres Geburtsgewicht und einen besseren Apgar-Score. Laut Kondrackiene profitierten auch die Schwangeren: «Der Juckreiz wird stärker gemildert, und die Leberwerte werden ausgeprägter gebessert.» ■

*Christine Vetter
Journalistin für Medizin und
Naturwissenschaften
Merkenicher Strasse 224
D-50735 Köln*

Interessenkonflikte: Die Kongressteilnahme erfolgte auf Einladung der Falk Foundation.

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 19/2006. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autorin.