

Primäre biliäre Zirrhose: Ursodeoxycholsäure möglichst früh einsetzen

Die Wirkung auf pathologische Leberwerte ist gut dokumentiert, braucht aber Zeit

Die primär biliäre Zirrhose, eine Autoimmunerkrankung mit offenbar multifaktorieller Auslösung, kann heute mit Ursodeoxycholsäure erfolgreich behandelt werden.

NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Die primäre biliäre Zirrhose betrifft überwiegend Frauen mittleren Alters. Wenn die Krankheit symptomatisch wird, klagen die Betroffenen vor allem über Müdigkeit und Juckreiz. Bei der Untersuchung fallen eine vergrößerte Leber und Milz sowie eine Hyperpigmentierung auf. Ein Ikterus ist ein spätes Zeichen. Die primäre biliäre Zirrhose kann mit anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert sein und mit typischen Komplikationen der Cholestase wie Osteoporose und Hypercholesterinämie einhergehen. Haupttodesursache ist das Leberversagen. Betrug früher die mittlere Überlebenszeit nur zehn Jahre, hat heute die effektive Therapie den Transplantationsbedarf verringert und die Lebenserwartung verbessert. Bei frühem Therapiebeginn kann sogar ein praktisch normales Überleben erreicht werden, hält Keith Lindor von der Mayo-Klinik in seiner Übersicht im «New England Journal of Medicine» fest.

Pathophysiologische Erkenntnisse als Grundlage der Therapie mit Ursodeoxycholsäure

Die primäre biliäre Zirrhose erscheint als eine klassische Autoimmunerkrankung, bei der eine Vielzahl von Umwelttoxinen oder infektiösen Erregern wie Viren und Bakterien einen Immunprozess in Gang setzen, der sich dann selbst unterhält. Verwandte ersten Grades erkranken häufiger ebenfalls an einer primären biliären Zirrhose, was ebenso wie die Assoziation mit bestimmten HLA-Haplotypen auf eine genetisch bestimmte Empfänglichkeit hinweist. Typisch sind bei dieser Lebererkrankung antimitochondriale Antikörper, die sich bei mindestens 95 Prozent nachweisen lassen. Ob es sich dabei nur um Marker der Entzündungsvorgänge oder um pathogenetisch eingebundene Faktoren handelt, ist unklar. Insbesondere ist nicht geklärt, warum vor allem Zellen des Gallengangepithels angegriffen werden, da ja alle Zellen Mitochondrien besitzen.

Merksätze

- Typisch für die primär biliäre Zirrhose sind anti-mitochondriale Antikörper, die sich bei mindestens 95 Prozent nachweisen lassen.
- Eine neuere Metanalyse von Studien mit ausreichender Dosierung sowie ausreichend langem Follow-up ergab für Ursodeoxycholsäure eine signifikante Besserung der Leberwerte.
- Die Behandlung mit Ursodeoxycholsäure muss lebenslang fortgesetzt werden.

Folge des immunologischen Geschehens ist die Zerstörung kleiner intralobärer Gallengänge mit Cholestase. Diese führt indirekt auch zur Leberzellschädigung mit Nekrose und umgebender Entzündung. Die Erkrankung wird anhand des histologischen Bildes in vier Stadien eingeteilt (*Kasten*).

Ursodeoxycholsäure (z.B. Ursofalk®), eine Gallensäure mit weniger hepatotoxischen Eigenschaften als die endogenen Gallensäuren, verhält sich im terminalen Ileum bei der Reabsorption zu den körpereigenen Gallensäuren kompetitiv. Im Behandlungsverlauf wird Ursodeoxycholsäure zur immer wichtigeren Gallensäure und macht 40 bis 50 Prozent des Gallensäuren-pools aus. Der Wirkungsmechanismus ist noch unklar, dürfte aber multifaktoriell sein, wie Keith Lindor schreibt. Ursodeoxycholsäure fördert die Sekretion endogener Gallensäuren und verändert und reduziert die entzündliche Zytokinproduktion. Mindestens ein Dutzend Studien haben Ursodeoxycholsäure mit Placebo verglichen. Eine Metaanalyse kam zum Ergebnis, dass diese Untersuchungen keinen Nutzen hinsichtlich der Mortalitätsraten und des Transplantationsbedarfs ausweisen, allerdings wurden dabei auch Studien berücksichtigt, die heute als ungenügend hoch dosiert eingestuft werden und deren Beobachtungsdauer zu kurz war. Eine neuere Metaanalyse derjenigen Studien mit ausreichender Dosierung (d.h. > 10 mg Ursodeoxycholsäure pro kg KG täglich) und einem Follow-up von mindestens zwei Jahren umfasste 1038 Patienten, von denen die Hälfte Placebo erhielt. Dabei führte die aktive Therapie zu

Kasten: Histologische Stadien bei primärer biliärer Zirrhose

Stadium	Histologie
I	periportale Entzündung, keine Fibrose
II	Entzündungsausdehnung ins Leberparenchym
III	septale Fibrose (Brückenfibrose)
IV	Zirrhose mit regenerativen Knoten

einer signifikanten Verbesserung der biochemischen Leberwerte. Histologische Anzeichen für eine Krankheitsprogression waren in den beiden Behandlungsgruppen ähnlich, aber bei Patienten ohne ausgreifende Fibrose (Stadien I und II), die Ursodeoxycholsäure erhielten, schritt die Erkrankung langsamer voran als in der Kontrollgruppe. Um den Behandlungseffekt auf die Mortalität oder den Transplantationsbedarf definitiv zu beurteilen, waren die Patientenzahlen nicht ausreichend gross, obwohl es Zeichen für eine klinisch relevante Wirkung gab. Auch andere Wirkstoffe wie Colchicin, Methotrexat, Penicillamin, Azathioprin oder Ciclosporin sind auch bei primärer biliärer Zirrhose untersucht worden, scheinen aber keinen ähnlichen Behandlungsnutzen wie Ursodeoxycholsäure aufzuweisen. Auch für Kombinationstherapien ist die Datenlage bisher nicht günstig, wie Keith Lindor festhält.

Therapie mit Ursodeoxycholsäure

Einige Patienten mit primärer biliärer Zirrhose haben positive antimitochondriale Antikörper, aber normale Leberenzyme. Bei ihnen können sich später einmal klinische Krankheitszeichen mit histologischen Veränderungen ausbilden, sie sind aber noch keine Kandidaten für eine Therapie mit Ursodeoxycholsäure. Bei Patienten mit positivem antimitochondrialem Antikörpertest und erhöhten Leberwerten (typischerweise mit einem Cholestasemuster) wird eine Ursodeoxycholsäurebehandlung jedoch empfohlen. Eine Leberbiopsie ist weder für die Diagnose noch für den Entscheid zum Behandlungsbeginn essenziell. Wie erwähnt profitieren Patienten in frühen Stadien am meisten, aber auch im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf hatten Patienten, die auf eine Lebertransplantation warteten und mit Ursodeoxycholsäure behandelt wurden, den grösseren Nutzen als ohne.

Die Dosis scheint wichtig zu sein. In einer Studie wurden die Effekte von drei verschiedenen Dosierungen verglichen, dabei war die mittlere Dosis (13–15 mg pro kg KG tägl.) der niedrigeren (5–7 mg) und der höheren (23–25 mg) hinsichtlich der günstigen Beeinflussung der Leberwerte überlegen. Früher wurde die Tagesdosis stärker fraktioniert, heute gelten eine oder zwei Dosen als sinnvoll. Der Autor erwähnt aus den anekdotischen Erfahrungen an der Mayo-Klinik, dass ein Therapiebeginn in voller Dosierung häufiger Pruritus und weiche Stühle auslösen kann, weshalb es besser ist, die Dosis über ein bis

zwei Wochen aufzutitrieren, zum Beispiel mit einer Anfangsdosis von 250 mg/Tag, die dann alle drei bis vier Tage um 13 bis 15 mg pro kg Körpergewicht gesteigert wird.

Nur wenige andere Medikamente haben gewichtige Interaktionen mit Ursodeoxycholsäure. Dazu gehören Clofibrat, Colestyramin und andere cholesterin- und gallensäurebindende Substanzen. Östrogene können die Cholesterinspiegel in der Galle erhöhen, Aktivkohle und Antazida können Gallensäuren binden (und sollten nicht zeitgleich mit Ursodeoxycholsäure eingenommen werden). Bei Nierenleiden oder anderen Lebererkrankungen braucht die Dosis nicht angepasst zu werden.

Die Überwachung der Behandlung kann anhand der Leberwerte erfolgen. Ein erstes Ansprechen ist innert vier bis sechs Wochen zu erwarten. Etwa 80 bis 90 Prozent der Besserung erfolgt innert der ersten drei Monate. Bei 20 Prozent der Behandelten kommt es innert zwei Jahren zu einer Normalisierung der Laborwerte, bei weiteren 15 Prozent ist dies erst nach fünf Jahren zu beobachten. Einer raschen anfänglichen Besserung folgt typischerweise eine langsame, anhaltende Besserung. Zur Abschätzung des Behandlungseffekts sind Leberbiopsien nicht routinemässig indiziert.

Ein Risikoscore der Mayo-Klinik (online auf www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel1.html) berücksichtigt Patientenalter, Gesamtbilirubin und Albumin, Prothrombinzeit und die klinischen Zeichen Ödem und Aszites zur Abschätzung der Lebenserwartung. In einer Studie ging ein Rückgang der alkalischen Phosphatase um mindestens 40 Prozent im ersten Behandlungsjahr mit einer altersentsprechend normalen Lebenserwartung einher.

Wird die Ursodeoxycholsäurebehandlung abgebrochen, kehren die biochemischen Leberwerte wieder zum Ausgangsniveau zurück. Eine erneute Behandlung bringt jedoch ein neuerliches Ansprechen. Deshalb wird heute eine langfristige Therapie auf Lebenszeit empfohlen.

Das Management muss aber auch weitere Krankheitskomponenten wie erhöhte Lipide (Statine), Osteoporose (Kalzium, Bisphosphonate), anhaltenden Juckreiz (Antihistaminika, Colestyramin, Rifampin, Opioidantagonisten) umfassen, die durch Ursodeoxycholsäure nicht oder nicht ausreichend beeinflusst werden.

Am häufigsten wird als unerwünschte Wirkung der Ursodeoxycholsäure von einem Gewichtsanstieg berichtet, der durchschnittlich 2,5 Kilogramm innert der ersten beiden Jahre ausmacht. Ungewöhnliche Klagen sind Haarausfall, und selten kommen anhaltend weiche Stühle vor. ■

Keith Lindor (Division of Gastroenterology and Hepatology, Fiterman Center for Digestive Disease, Mayo Clinic, Rochester/USA): Ursodeoxycholic acid for the treatment of primary biliary cirrhosis. NEJM 2007; 357: 1524–1529.

Interessenkonflikte: Der Autor der Originalpublikation deklariert Beratungsgelder von Intercept Pharmaceuticals und einen Grant von Axcan Pharma.

Halid Bas