

Cholestatische Lebererkrankungen

Vorgehen bei primärer biliärer Cholangitis

Patienten mit primärer biliärer Cholangitis haben eine unterschiedliche Prognose, die aber mit der Veränderung von bestimmten Biomarkern gut abgeschätzt werden kann. Aus therapeutischer Sicht profitierten auch Nonresponder von einer Behandlung mit Ursodesoxycholsäure, wie Prof. Ana Lleo, Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Milano (I), an der UEG-Week berichtete.



Foto: vh

Prof. Ana Lleo

Die abakterielle Cholangitis wie beispielsweise die primär biliäre Cholangitis (PBC) ist eine Lebererkrankung, die von den intrahepatischen Gallenwegen ausgeht, mit Entzündung und Fibrosierung der Leber einhergeht und letztlich zu einer Leberzirrhose führen kann. Die Ätiologie der PBC ist unklar, diskutiert werden genetische und umweltbedingte Faktoren, die Pathogenese gilt als immunvermittelt. Die Diagnose wird aufgrund von zwei der drei folgenden Kriterien gestellt: Autoantikörper (antimitochondriale Antikörper [AMA] und PBC-spezifische ANA), Cholestase (alkalische Phosphatase) und die histologische Auffälligkeit.

Pruritus und Fatigue treten bei etwa 40 Prozent der Patienten auf. Die Rate der Krankheitsprogression ist unterschiedlich, mit Fällen ohne Progression bis zur Notwendigkeit einer Lebertransplantation wenige Jahre nach der Diagnose. Eine Stratifizierung der Patienten mit hohem Transplantationsrisiko ist demnach nötig, damit diese entsprechend überwacht werden können. Heutzutage werden die PBC-Patienten in einem früheren Stadium diagnostiziert als noch vor 45 Jahren, was eine frühzeitige Therapie und einen früheren Überwachungsbeginn mit eventueller Anmeldung zur Transplantation ermöglicht.

Pruritus und Fatigue treten bei etwa 40 Prozent der Patienten auf. Die Rate der Krankheitsprogression ist unterschiedlich, mit Fällen ohne Progression bis zur Notwendigkeit einer Lebertransplantation wenige Jahre nach der Diagnose. Eine Stratifizierung der Patienten mit hohem Transplantationsrisiko ist demnach nötig, damit diese entsprechend überwacht werden können. Heutzutage werden die PBC-Patienten in einem früheren Stadium diagnostiziert als noch vor 45 Jahren, was eine frühzeitige Therapie und einen früheren Überwachungsbeginn mit eventueller Anmeldung zur Transplantation ermöglicht.

Prognostische Faktoren

Die alkalische Phosphatase (AP) ist ein guter Verlaufsbiomarker für eine fortschreitende Leberschädigung, und das Ansprechen auf eine Therapie mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) verbessert die Prognose. Nach einem Jahr Therapie mit UDCA ist die transplantationsfreie Zeit länger als ohne UDCA-Therapie, und das selbst bei fehlendem biochemischem Ansprechen (AP-Reduktion) (1). Das Ansprechen wird allerdings durch das Alter und das Geschlecht beeinflusst: Junges Lebensalter und männliches Geschlecht sprechen schlechter auf UDCA an (2). Darüber hinaus haben Nonresponder und männliche Patienten ein höheres Risiko, ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln (3). Risikorechner erlauben es, aufgrund von verschiedenen Parametern wie Bilirubin, AST/ALP, AP, Thrombozyten und Albumin, das

5-, 10- und 15-Jahres-Risiko für ein terminales Leberversagen abzuschätzen (4) oder aufgrund des UDCA-Ansprechens und verschiedener Parameter das Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms zu berechnen (5).

Pharmakologische Möglichkeiten

Die Therapie der PBC besteht gemäss Guidelines der European Association for the Study of the Liver (EASL) aus der Verabreichung von UDCA 13 bis 15 mg/kg/Tag für ein Jahr. Bei Nichtansprechen können in zweiter Linie Obeticholsäure oder off-label Fibrate und Budesonid eingesetzt werden (6). Dem bei PBC häufig auftretenden Pruritus soll nach Ausschluss biliärer Obstruktionen, dermatologischer oder allergischer Ursachen äusserlich mit Emollientien, kalten Bädern oder Duschen und mit psychologischer Unterstützung gegen das Kratzen begegnet werden (6). Als pharmakologische Möglichkeiten gegen den Pruritus empfehlen die Guidelines in erster Linie Colestyramin 4 g 1 bis 2 ×/Tag, jeweils 2 bis 4 Stunden vor der Einnahme anderer Medikationen. Bei Unverträglichkeit oder ungenügender Linderung kommt Rifampicin 150 bis 300 mg 2 ×/Tag zum Einsatz oder in dritter Linie Naltrexon 25 bis 50 mg/Tag. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Gabapentin können in vierter Linie versucht werden (6). In einer kleinen Studie mit 48 PBC-Patienten zeigte auch Bezafibrat 400 mg/Tag zusätzlich zu UDCA eine juckreizlindernde Wirkung. Bei fast allen Teilnehmern war der Pruritus nach median 38 Monaten ganz oder teilweise verschwunden (7). Eine weitere Komplikation der PBC sei die Entwicklung der Osteoporose, die mit Denosumab behandelt werden könne (8), so die Referentin abschliessend. ▲

Valérie Herzog

Quelle: «Primary biliary cholangitis (PBC): from diagnosis to treatment». United European Gastroenterology Week (UEGW) 2019, 21. bis 23. Oktober in Barcelona.

Referenzen:

1. Harms M et al.: Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2019; 71: 357–365.
2. Carbone M et al.: Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2013; 144: 560–569.
3. Triverdi PJ et al.: Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: a multicentre international study. *Gut* 2016; 65: 321–329.
4. Carbone M et al.: The UK-PBC risk scores: Derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2016; 63: 930–950.
5. Lammers WJ et al.: Development and validation of a scoring system to predict outcomes of patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 2015; 149: 1804–1812.
6. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017; 67: 145–172.
7. Reig A et al.: Effects of bezafibrate on outcome and pruritus in primary biliary cholangitis with suboptimal ursodeoxycholic acid response. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 49–55.
8. Arase Y et al.: Efficacy and Safety of 3-Year Denosumab Therapy for Osteoporosis in Patients With Autoimmune Liver Diseases. *Hepatology* 2019, Aug 20. Epub ahead of print.