

16. Symposium Aktuelle Hepatologie 2010  
Wiesbaden, 10. April 2010

# Gallensäurentherapie cholestatischer Lebererkrankungen

*Was ist gesichert? Welche Alternativen?*

Michael Trauner

Klinische Abteilung für

Gastroenterologie und Hepatologie

Univ. Klinik für Innere Medizin



# Ursodeoxycholsäure (UDCA) Therapie bei Cholestatischen Lebererkrankungen

## Überleben

**A1** Primär biliäre Zirrhose  
(Schwangerschafts-  
Cholestase - fetal?)

**B1**

*Pruritus*

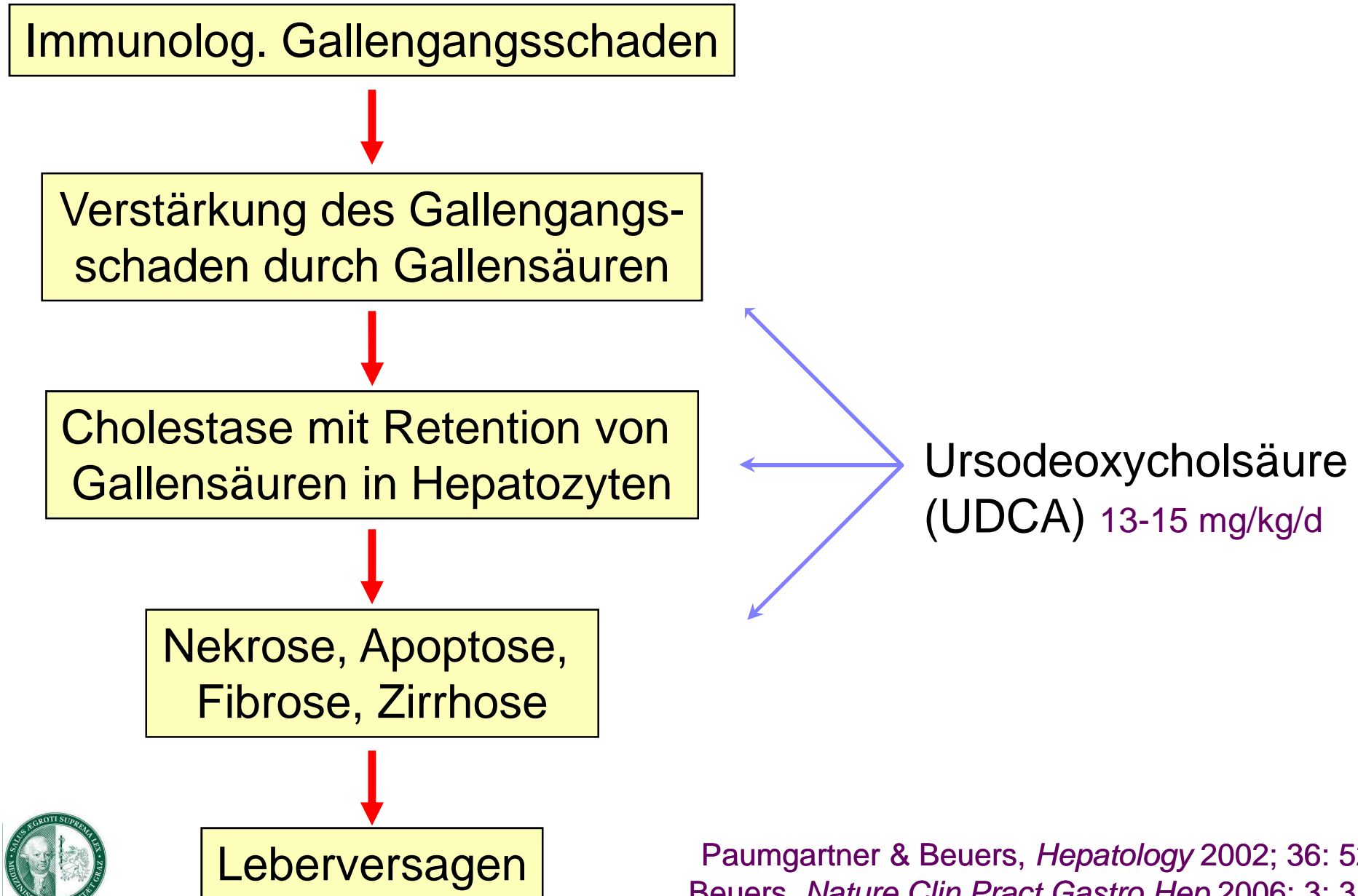
**C2**

## Positive Effekte

- C2** Primär sklerosierende  
Cholangitis
- Graft-versus-host Disease
- Sepsis-induzierte Cholestase
- TPN-induzierte Cholestase
- C2** Med.-induzierte Cholestase
- C1** Zystische Fibrose (Leber)
- C2** PFIC, Alagille, Gallengangs-  
Atresie



# Pathogenese und Therapieansätze bei PBC

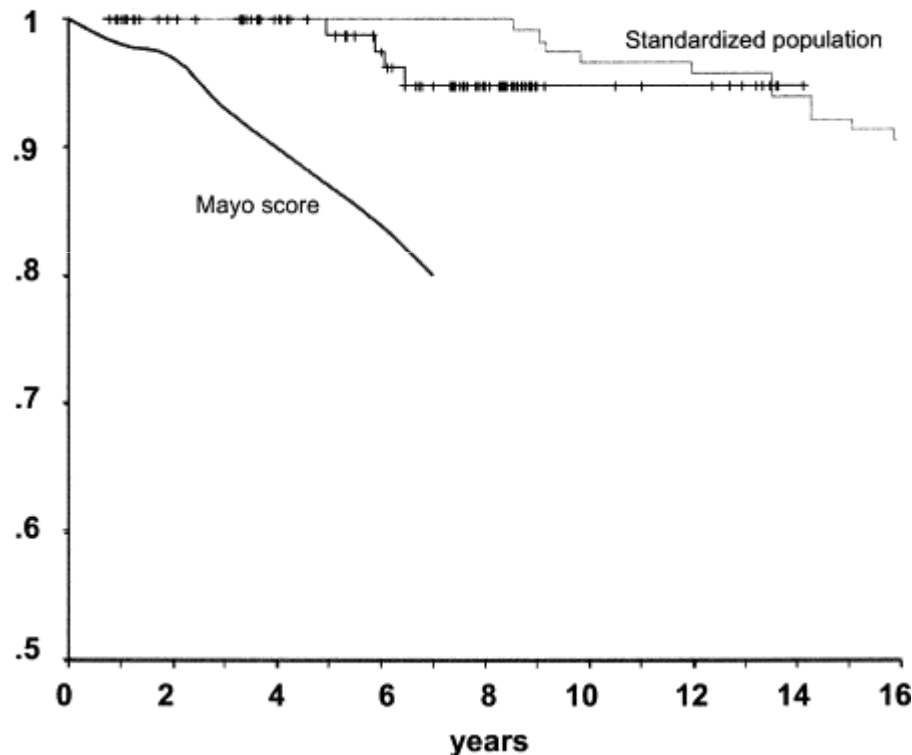


# Exzellente Prognose bei PBC PatientInnen mit Biochemischem Ansprechen auf UDCA

Responder (AP-40%)

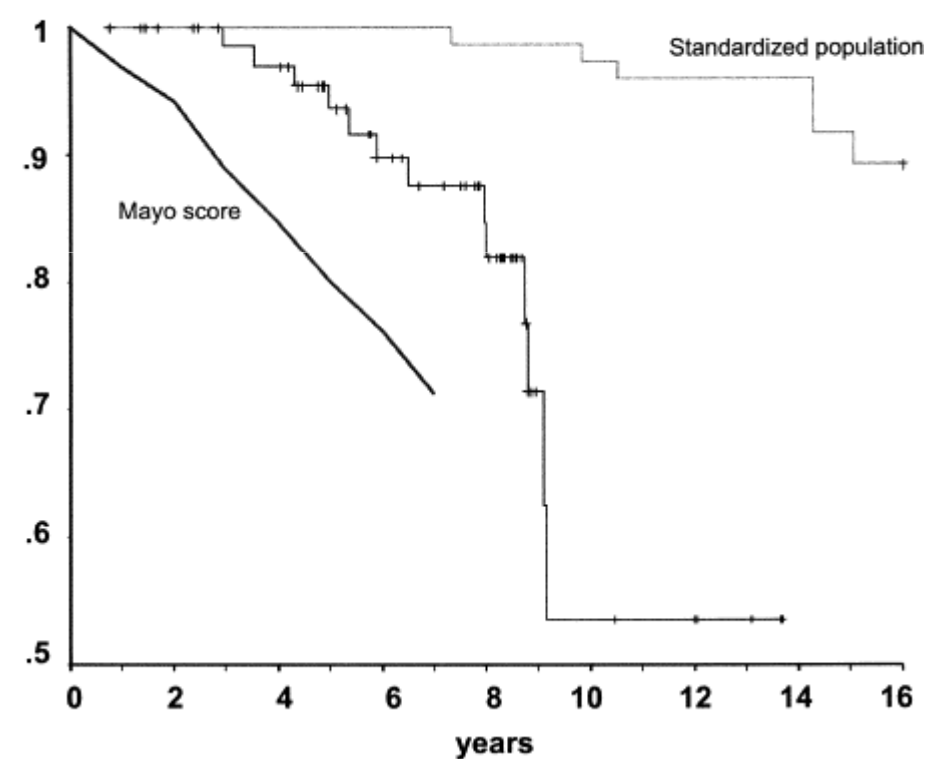
Non-Responder

Survival



Survival

~33%



Pares et al., *Gastroenterology* 2006; 130: 715  
Corpechot et al., *Hepatology* 2008; 48: 871  
Kuiper et al., *Gastroenterology* 2009; 136: 1281

# Pathogenese und Therapieansätze bei PBC

Anti-Retroviral? Antibiotika?

Immunolog. Gallengangsschaden

Anti-CD20 ↓ (Rituximab)?

Verstärkung des Gallengangsschaden durch Gallensäuren

Cholestase mit Retention von Gallensäuren in Hepatozyten

Nekrose, Apoptose, Fibrose, Zirrhose

Leberversagen

Tamoxifen?  
Raloxifen?

Fibrate?  
Statine?

~~Methotrexat  
CSA, MMF  
Thalidomid, Sulindac  
Azathioprin  
Predniso(lo)n~~

Budesonid 6-9 mg/d

**Kombinationstherapie**

Ursodeoxycholsäure (UDCA) 13-15 mg/kg/d

~~Colchicin, Silymarin  
D- Penicillamin~~

LTx

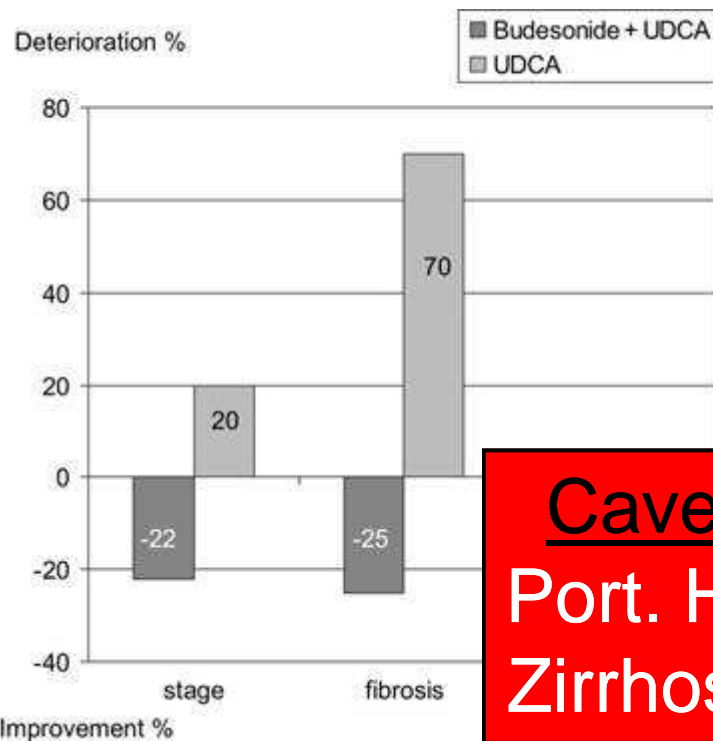
Silveira & Lindor  
*Clinics Liver Dis* 2008



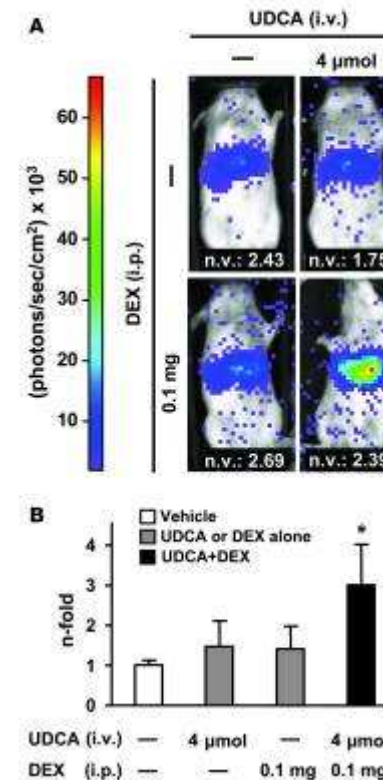
# Klinische und Molekulare Effekte der Kombination von UDCA + Budesonid

Klinischer Effekt (*de novo*)

Molekularer Synergismus (AE2)



**Cave:**  
Port. HT  
Zirrhose



**GR**

GR = Glucocorticoid  
Kern(Hormon)Rezeptor

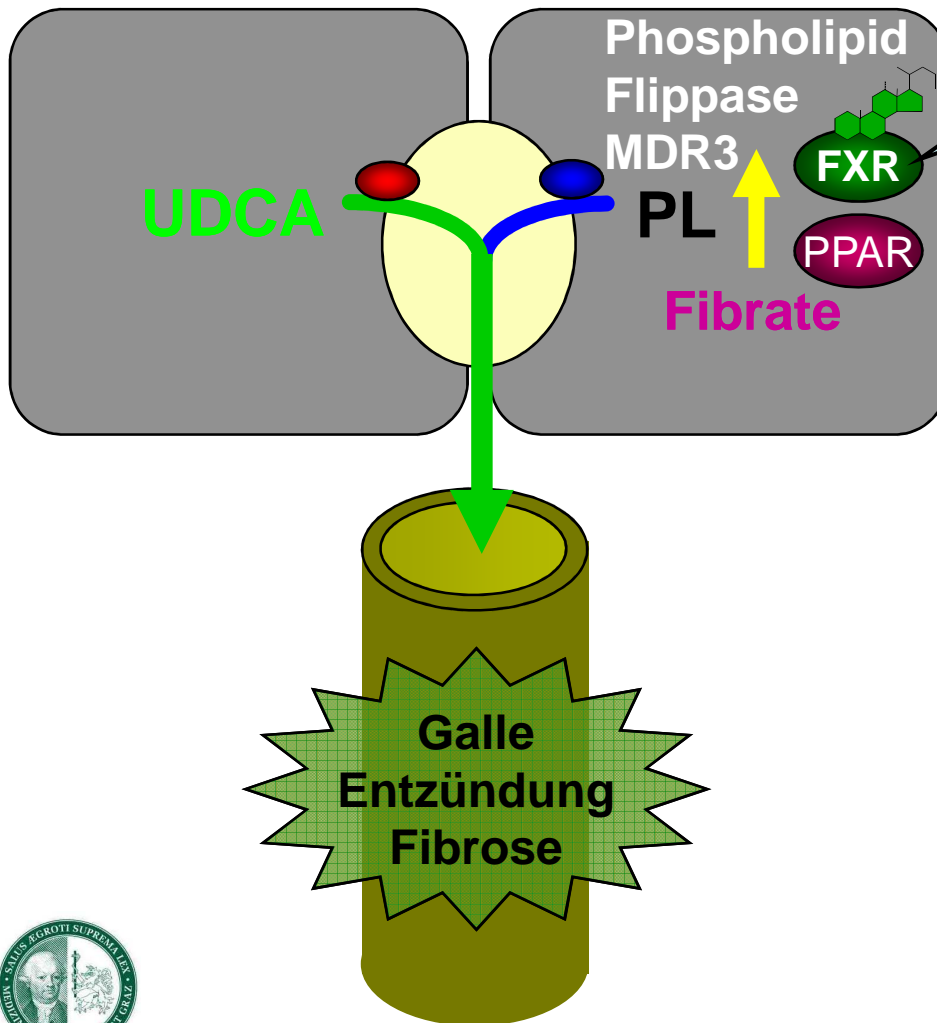
Hempfling et al., *Hepatology* 2003; 38: 196  
 Leuschner et al., *Gastro* 1999; 117: 918  
 Rautiainen et al., *Hepatology* 2005; 41: 747

Arenas et al., *J Clin Invest* 2008; 118: 695

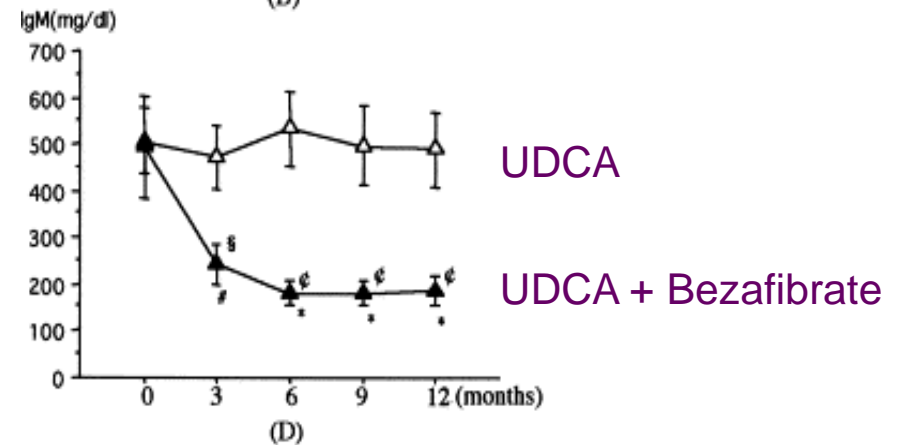
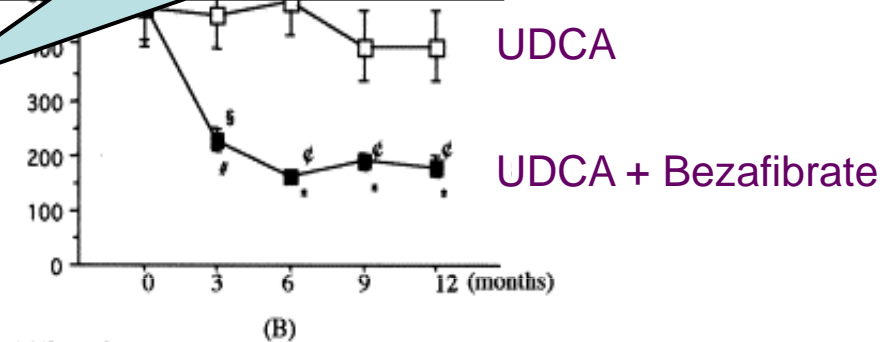


# Bezafibrat verbessert die Cholestase-Parameter bei UDCA Non-Respondern

## Gallengangs-Protektion



Farnesoid X Rezeptor  
= Gallensäuren Rez.  
Rx Liganden / Phase II



Nakai et al. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 326  
Iwasaki et al., *Hepatol Res* 2008; 38: 557





# Take Home Messages - PBC

---

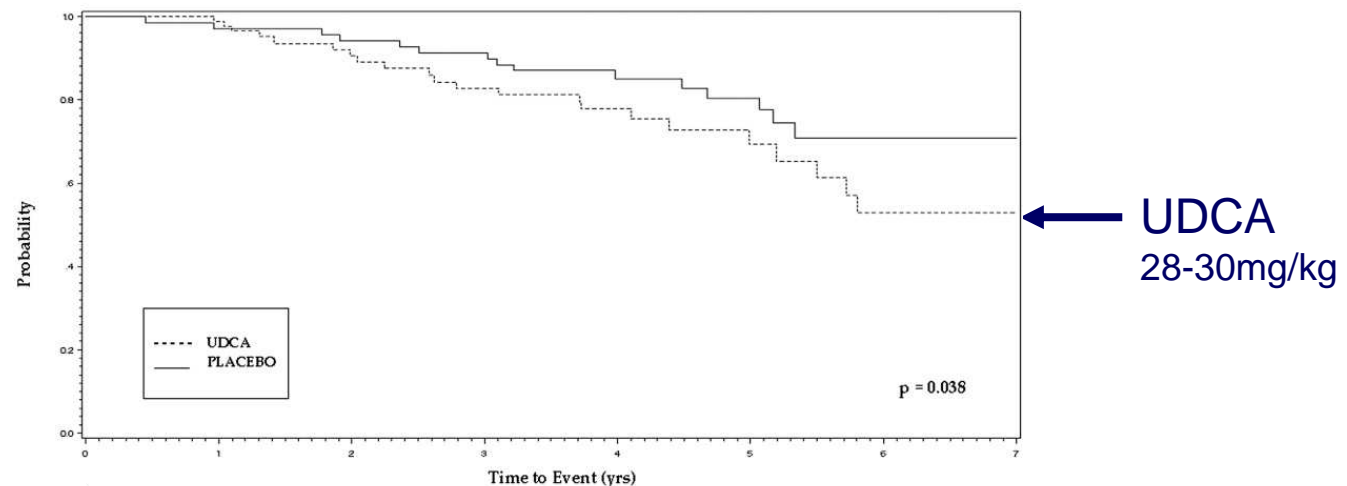
- ① A1 UDCA (13-15 mg/kg/d) ~ Basistherapie
- ② C2 Bei suboptimalem biochemischen Ansprechen auf UDCA (ohne Cirr.)  
→ Kombi mit Budesonid (6-9 mg/d)
- ① A1 LTx bei Bili > 6 mg/dL oder dekomp Cirr. oder HCC
  - Zukunft: Bezafibrat (PPAR $\alpha$ ), FXR?



# PSC: Pathomechanismen → Rx

- Immunologisch → ~~Immunsuppressiva~~
- „Gut-derived“ → ~~Rx d. CED, ABx~~
- Vaskulär → Angiogenese?
- Toxische Galle → UDCA?

Model of Death, OLT & Minimal Criteria Endpoints  
Adjusted for Mayo Risk Score, Presence of Varices, and Stage



# Therapeutic Efficacy of UDCA in PSC

## Placebo Controlled Trials

	Beuers (n=14)	Stiehl (n=20)	Lindor (n=105)	Mitchell (n=26)		Olsson (n=110)	Lindor* (n=150)
Dose (mg/kg/d)	13 -15	10 -12	13 -15	20		17-23	28-30
LFTs	+	+	+	+		0	+
Histology	(+)	(+)	0	+		0	
ERC				+		0	
Survival			0			0	⊖ ↓



Paumgartner & Pusl, *Clin Liver Dis* 2008; 12: 53

\*Lindor et al., *Hepatology* 2009; 50: 671

# Take Home Messages - PSC

---

- Keine etablierte medikamentöse Therapie
- C2 • UCDA (15-20 mg/kg/d), cave: Hochdosis
- B1 • Endoskopische Therapie (ERC)
  - 10-15% dominante Strikturen (DDx CCC)
  - Dilatation ± Kurzzeit-Stent
- C2 • UDCA – Chemoprävention CRC (+CCC?)
- A1 • Lebertransplantation (70-80% / 10J)



# Take Home Messages - PSC

---

- Keine etablierte medikamentöse Therapie
- • UCDA (15-20 mg/kg/d), cave: Hochdosis
- Endoskopische Therapie (ERC)
  - 10-15% dominante Strikturen (DDx CCC)
  - Dilatation  $\pm$  Kurzzeit-Stent
- • UDCA – Chemoprävention CRC (+CCC?)
- Lebertransplantation (70-80% / 10J)
- Zukunft: *nor*UDCA? (Phase 1 - 2010)



# Zusammenfassung

---

- UDCA ~ „Basistherapie“ bei cholestatischen Lebererkrankungen
- „Harte“ (Survival) Daten nur bei PBC
- Zukunft: modifizierte Gallensäuren und Gallensäuren-Mimetika (Rezeptoren)
- An Overlap (mit AIH) und IgG4-assoziierte Cholangitis denken (→Steroide)



Danke für Ihre  
Aufmerksamkeit!

[michael.trauner@meduni-graz.at](mailto:michael.trauner@meduni-graz.at)

