

15. Symposium Aktuelle Hepatologie 2009
Wiesbaden, 18. April 2008

Therapie der Primär Biliären Zirrhose

State of the Art

Michael Trauner

Klinische Abteilung für

Gastroenterologie und Hepatologie

Univ. Klinik für Innere Medizin



Herausforderungen bei PBC

- Identifikation von Pat. mit Zirrhose-Risiko
- Therapie-Optimierung (Non-Responder)
- Extrahepatische Manifestationen & Kompl.
 - Pruritus, Fatigue, Kognitive Dysfunktion
 - Kardiovaskuläres Risiko, Osteoporose
 - Assoziierte Immunerkrankungen

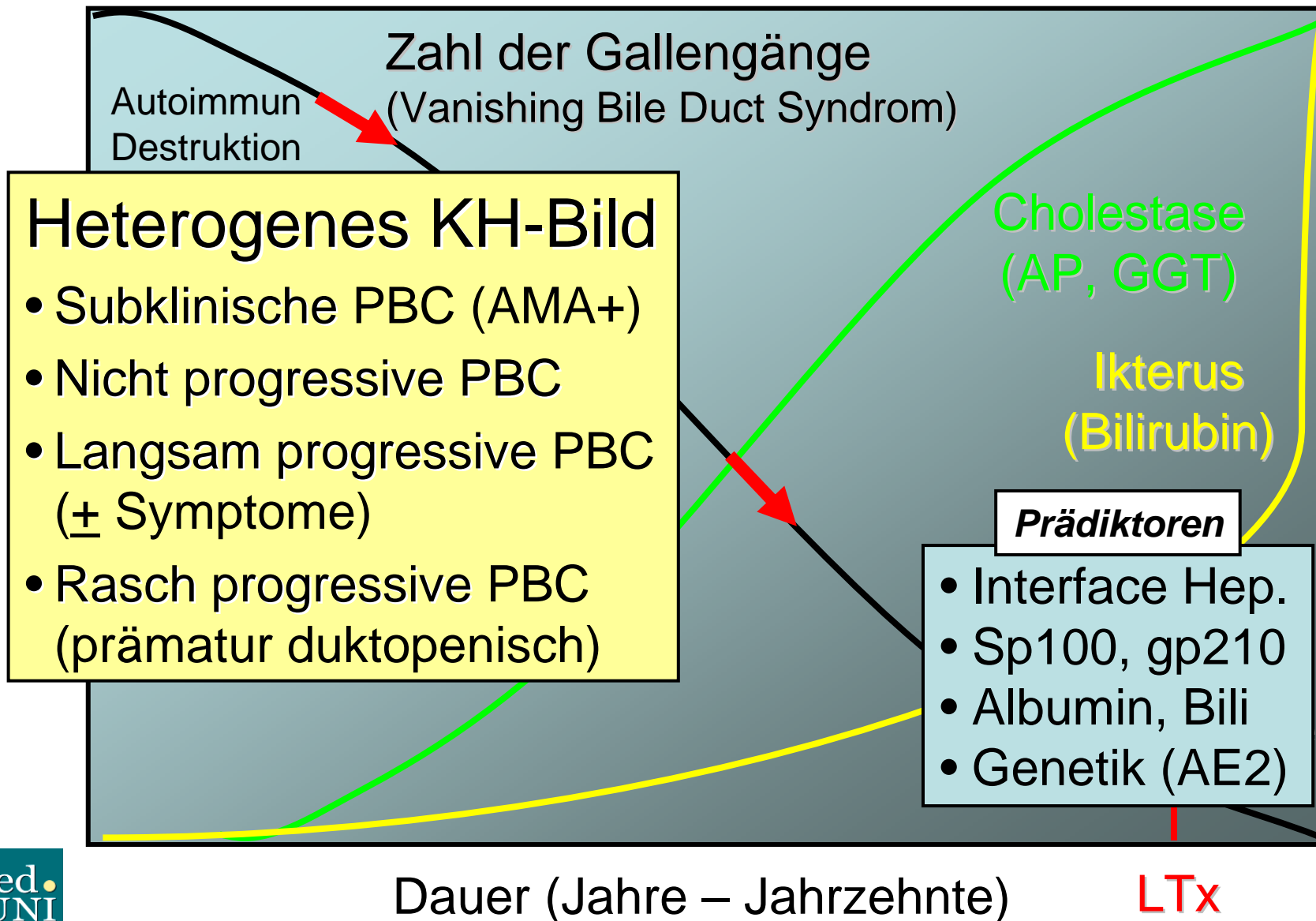
Herausforderungen bei PBC

- AASLD Practice Guidelines - PBC
Hepatology 2009 (online)
- EASL Clinical Practice Guidelines -
Cholestase *J Hepatol* 2009 (in press)

Herausforderungen bei PBC

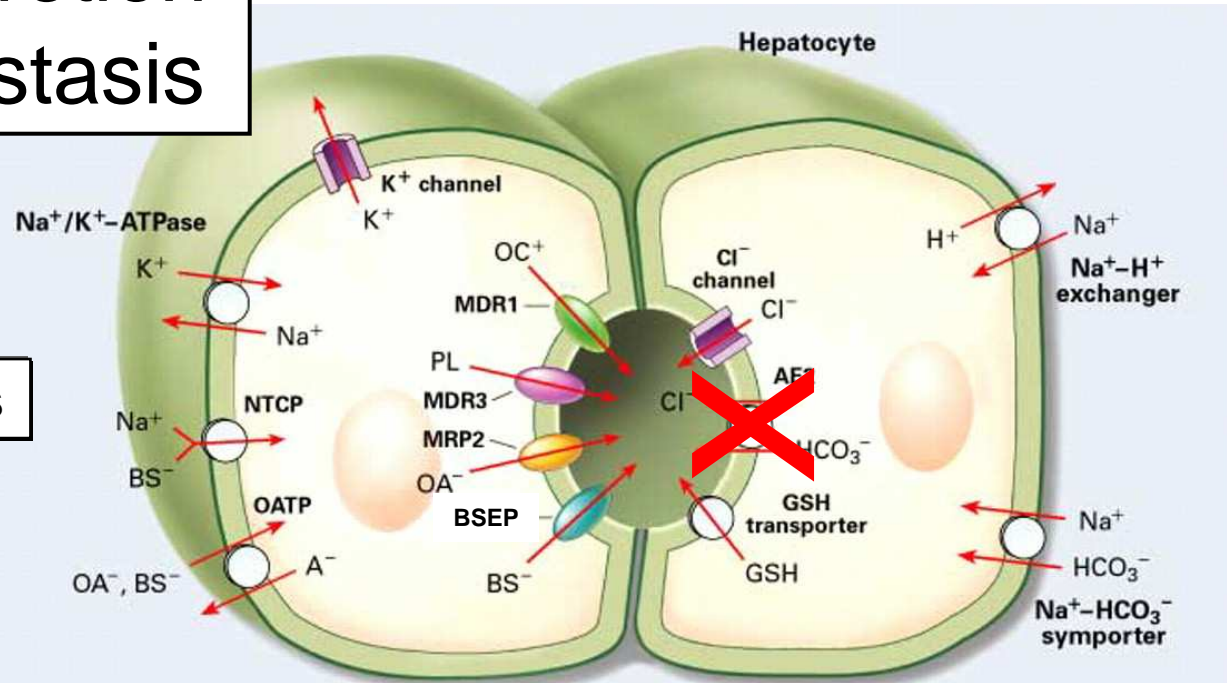
- Identifikation von Pat. mit Zirrhose-Risiko
- Therapie-Optimierung (Non-Responder)
- Extrahepatische Manifestationen & Kompl.
 - Pruritus, Fatigue, Kognitive Dysfunktion
 - Kardiovaskuläres Risiko, Osteoporose
 - Assoziierte Immunerkrankungen

Krankheitsverlauf bei PBC

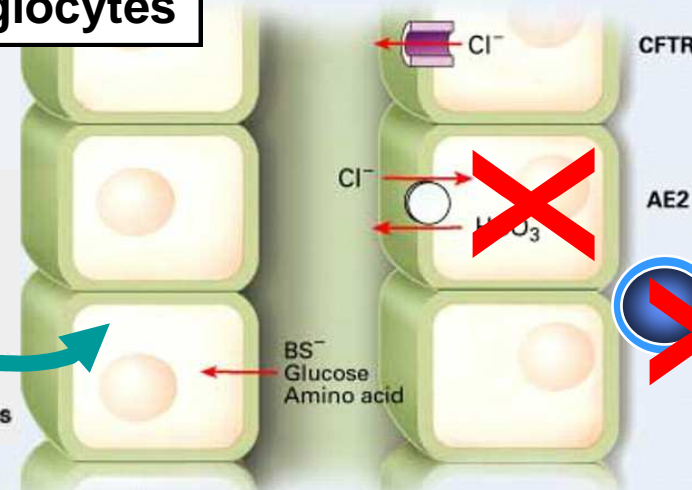
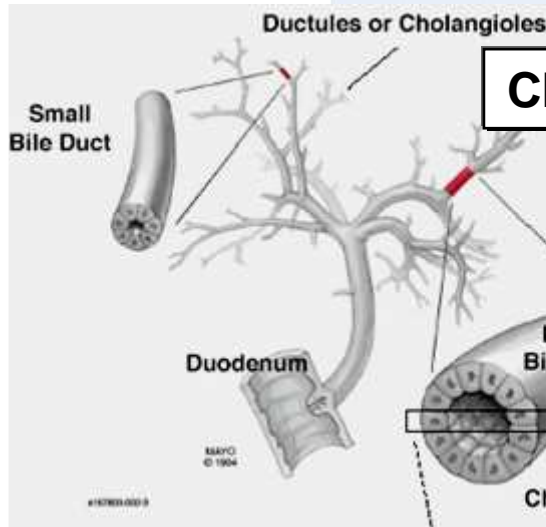


Bile Secretion & Cholestasis

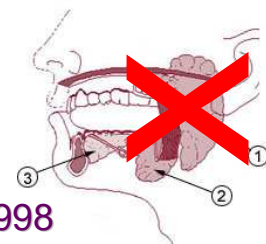
Hepatocytes



Cholangiocytes

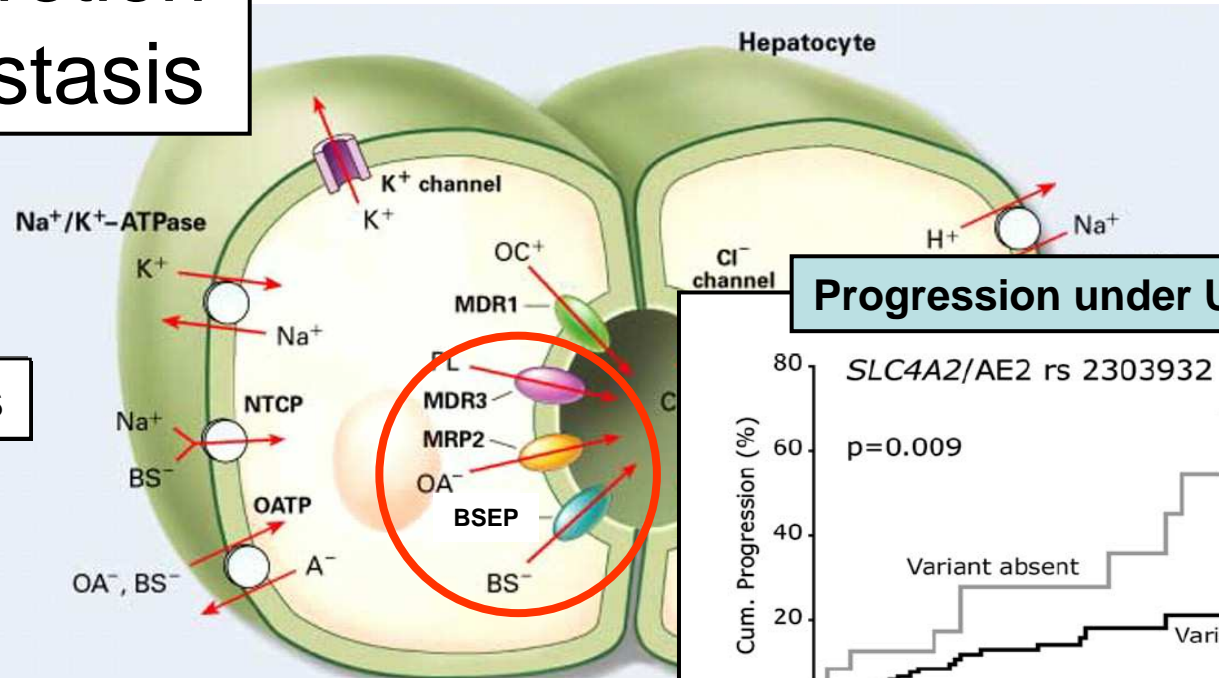


Primary Biliary Cirrhosis

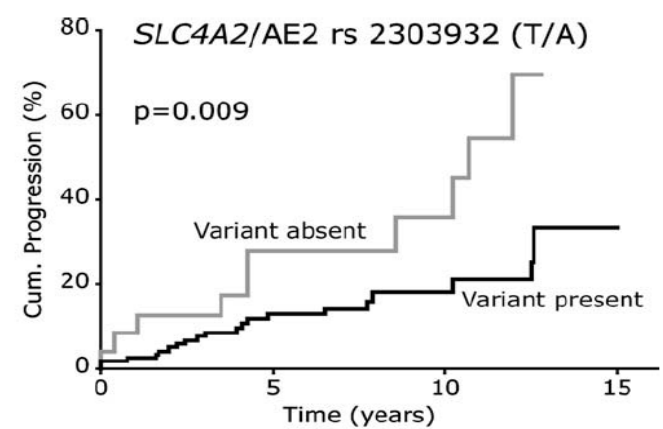


Bile Secretion & Cholestasis

Hepatocytes

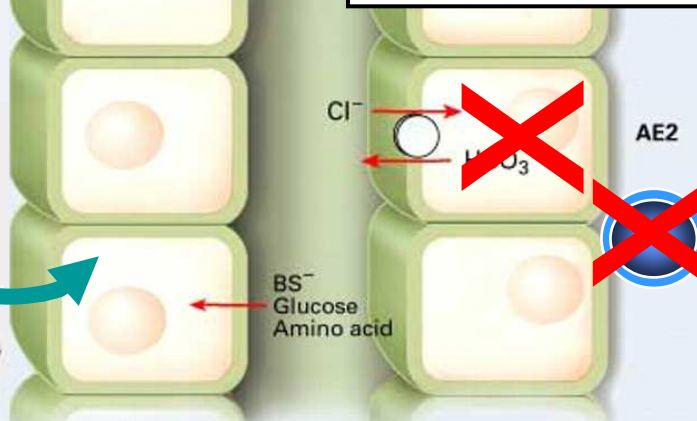
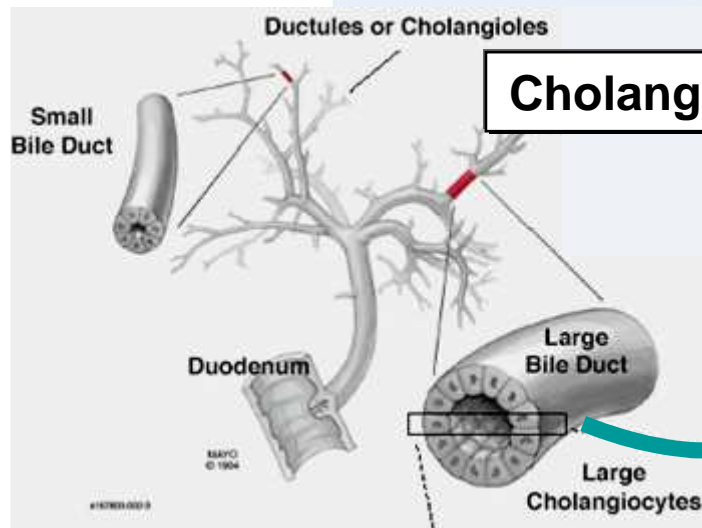


Progression under UDCA



Poupon et al., *J Hepatol* 2008

Cholangiocytes



Primary Biliary Cirrhosis

Ae2 Knockout Mouse
Salas et al., *Gastro* 2008

Take Home Messages (1)

- Noch keine Routineparameter für Risiko
 - Alle cholestatischen Pat. behandeln
- LP nicht routinemässig
 - Abgrenzung Overlap mit AIH
 - AMA-neg. PBC (5%)
- PBC-spezifische ANA (Sp100, gp210) diagnostisch (& prognostisch) hilfreich
 - Vor allem AMA-neg. PBC

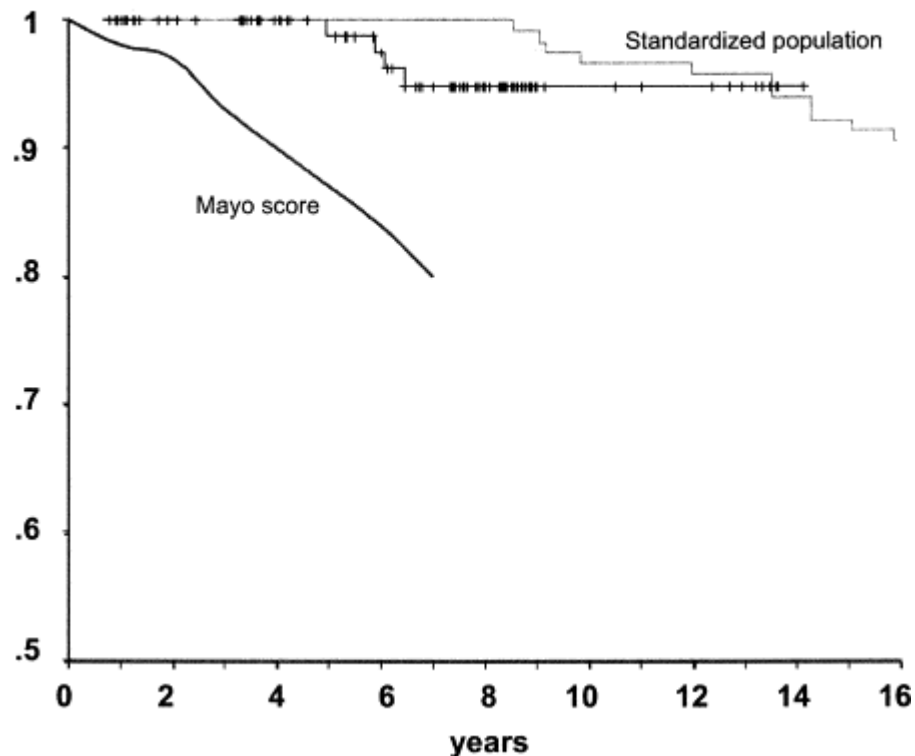
Herausforderungen bei PBC

- Identifikation von Pat. mit Zirrhose-Risiko
- Therapie-Optimierung (Non-Responder)
- Extrahepatische Manifestationen & Kompl.
 - Pruritus, Fatigue, Kognitive Dysfunktion
 - Kardiovaskuläres Risiko, Osteoporose
 - Assoziierte Immunerkrankungen

Exzellente Prognose bei PBC PatientInnen mit Biochemischem Ansprechen auf UDCA

Responder (AP-40%)

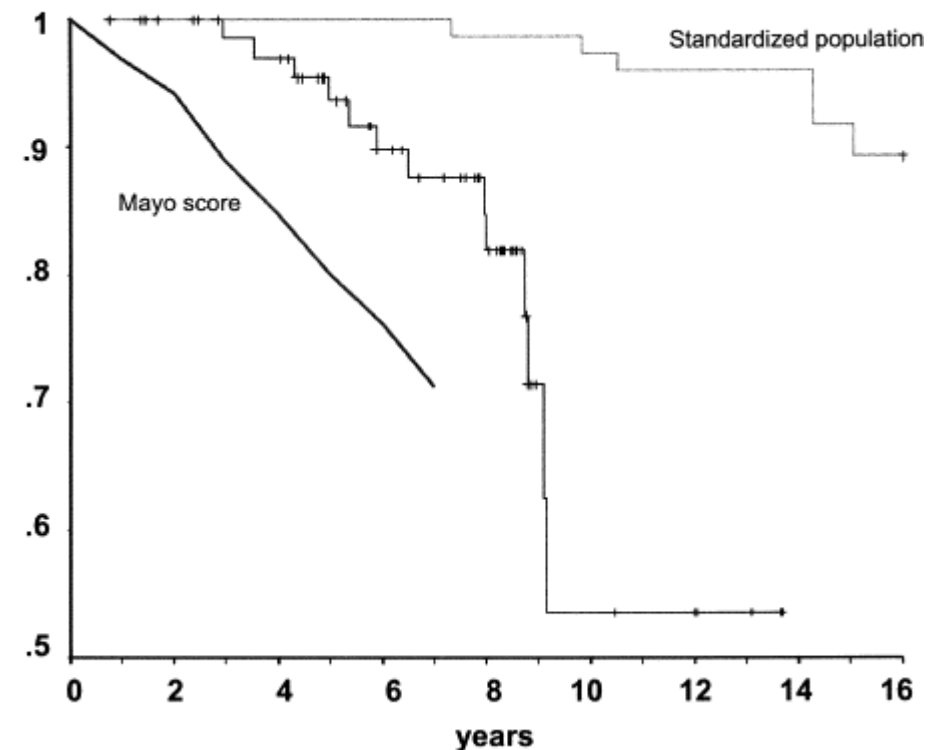
Survival



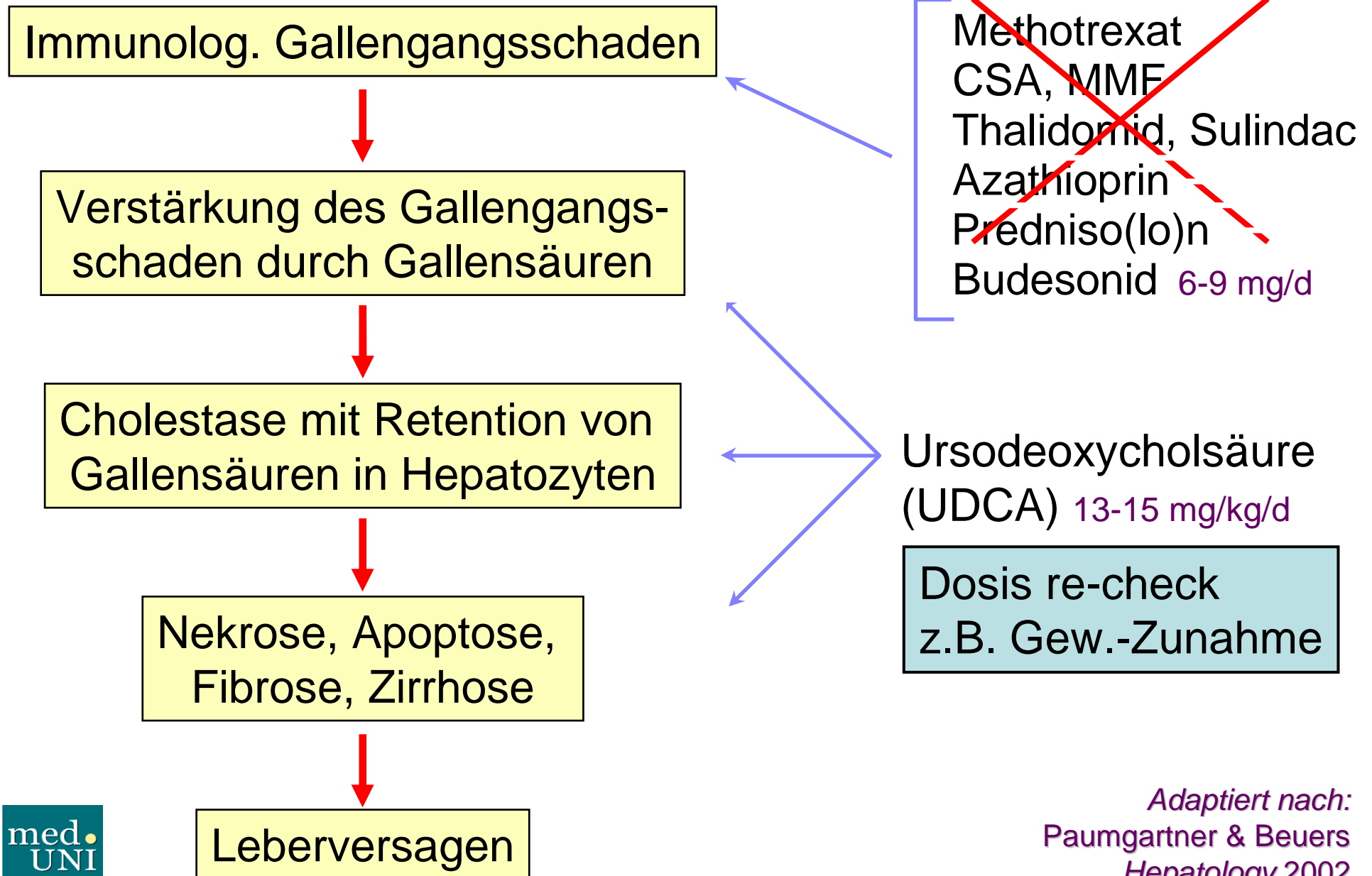
Non-Responder

Survival

~33%



Pathogenese und Therapieansätze bei PBC



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~~

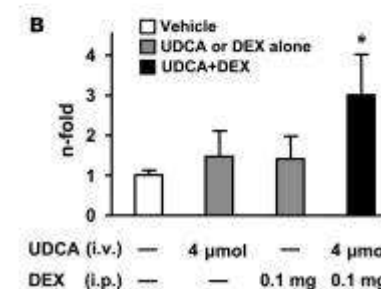
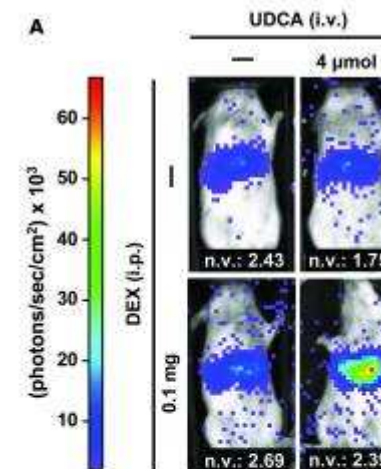
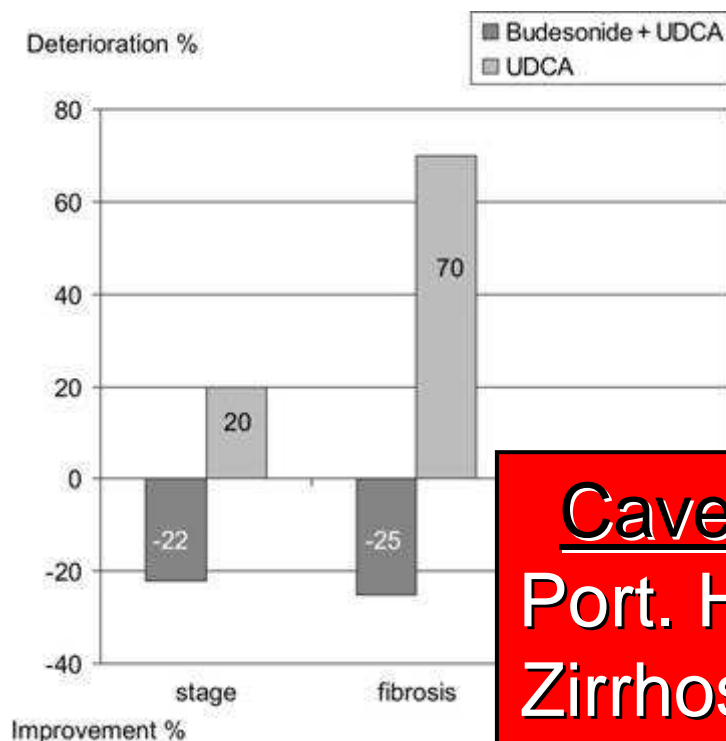
LTx

Rezente Übersicht:
Silveira & Lindor
Clinics Liver Dis 2008

Klinische und Molekulare Effekte der Kombination von UDCA + Budesonid

Klinischer Effekt (*de novo*)

Molekularer Synergismus (AE2)



GR

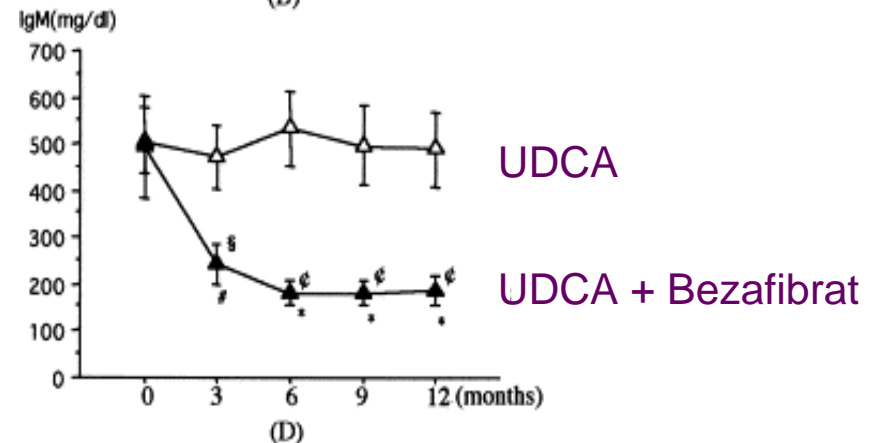
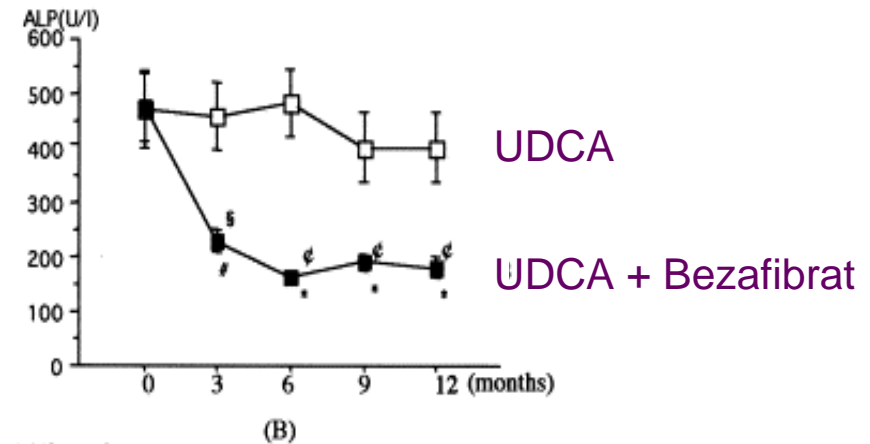
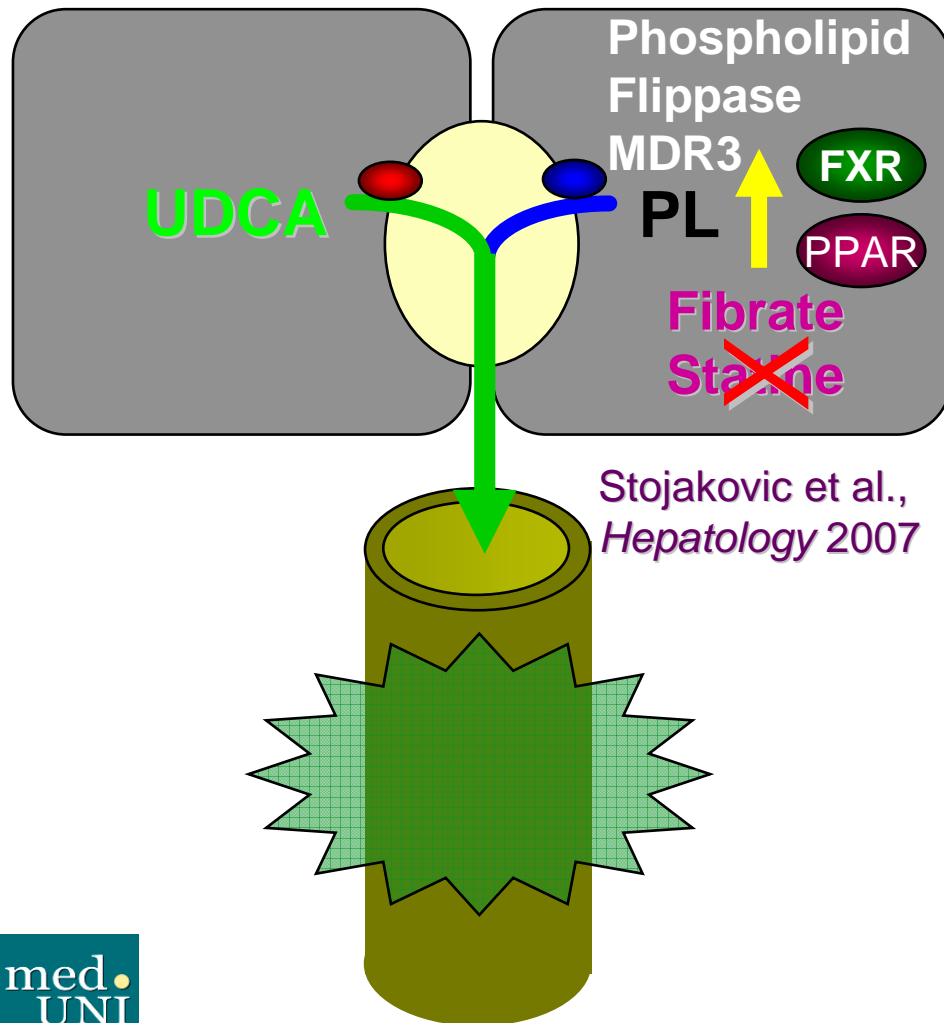
GR = Glucocorticoid
Kern(Hormon)Rezeptor

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

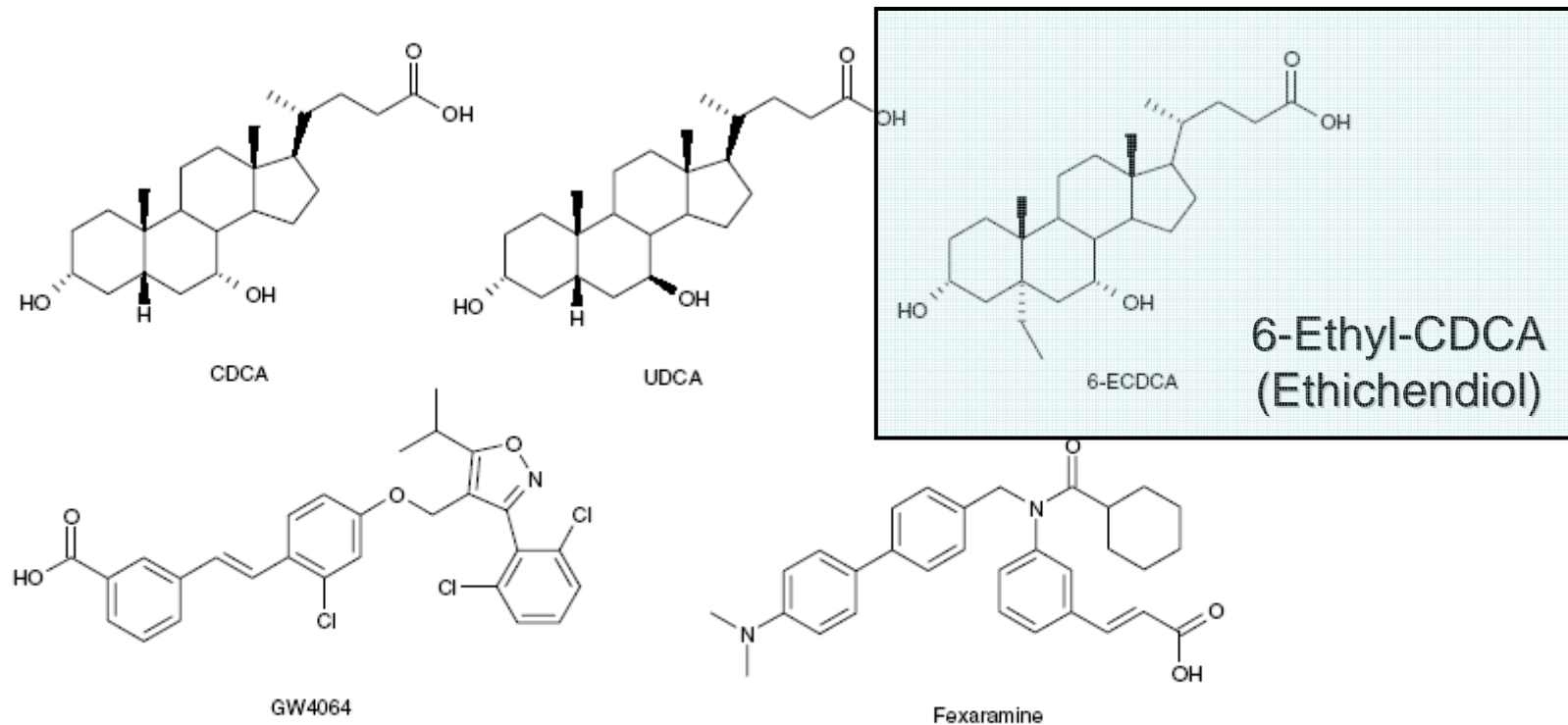
Gallengangs-Protektion



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

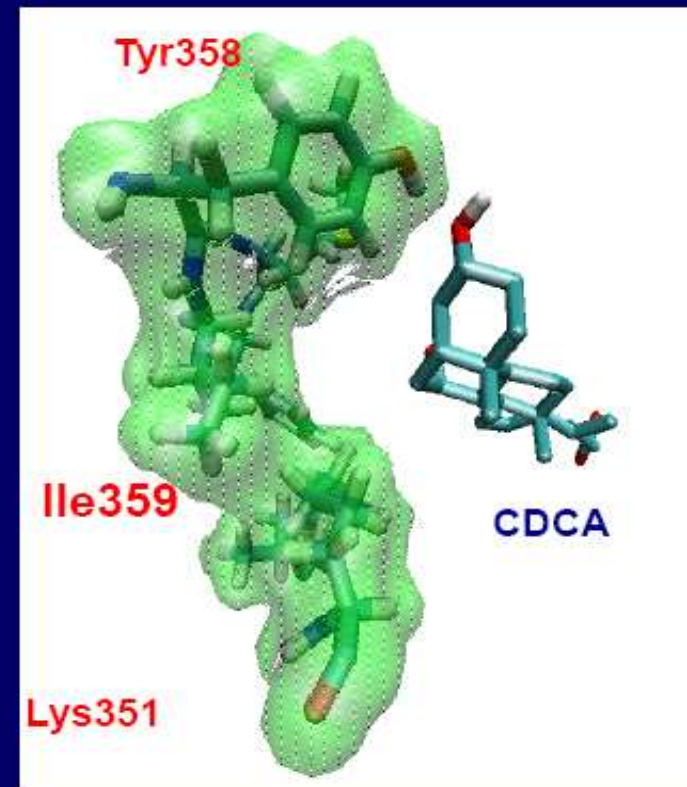
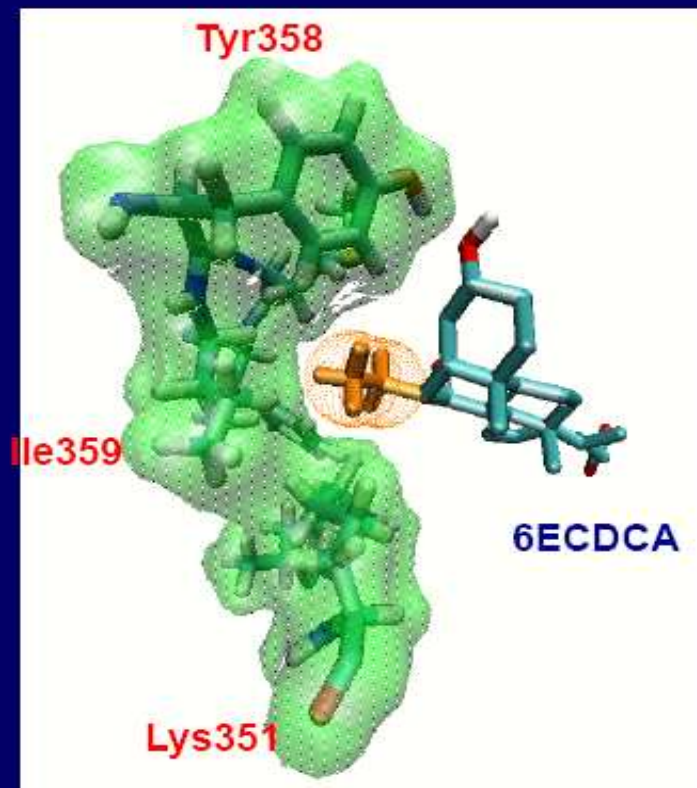
Gallensäuren-Kernrezeptor (FXR) Liganden für die Therapie von Lebererkrankungen

Dzt. in Phase II (PBC)



Gallensäuren-Kernrezeptor (FXR) Liganden für die Therapie von Lebererkrankungen

The Enhanced Potency of 6ECDCA Results from the Filling of a Hydrophobic Pocket by the 6 α -Ethyl Moiety



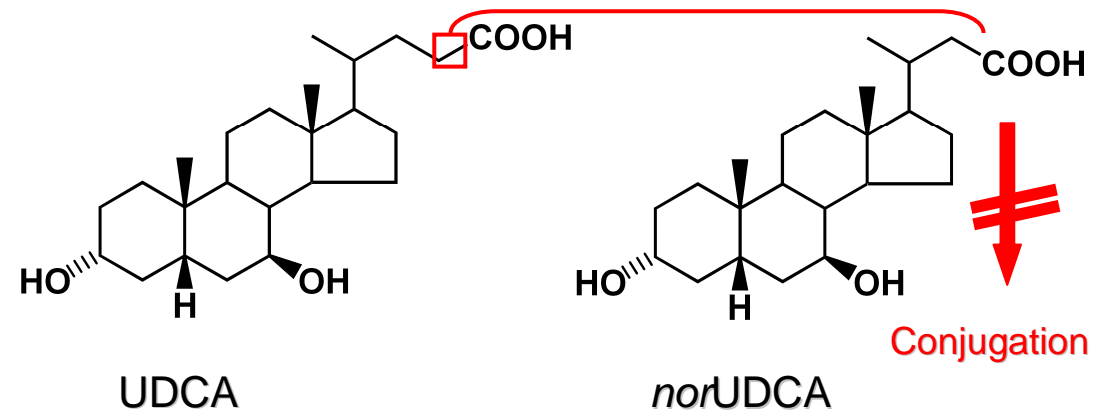
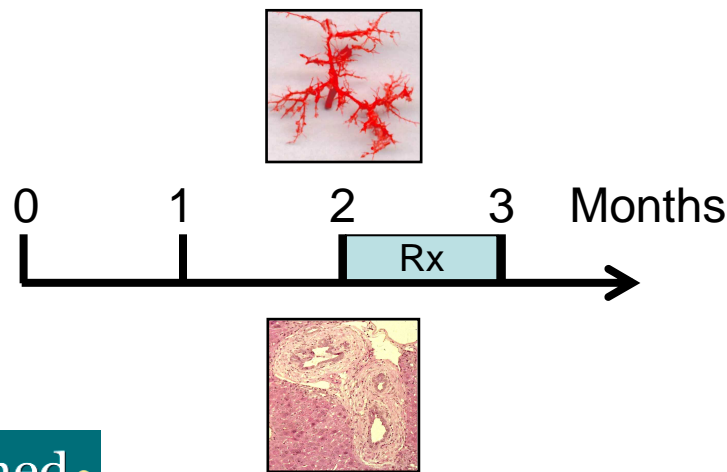
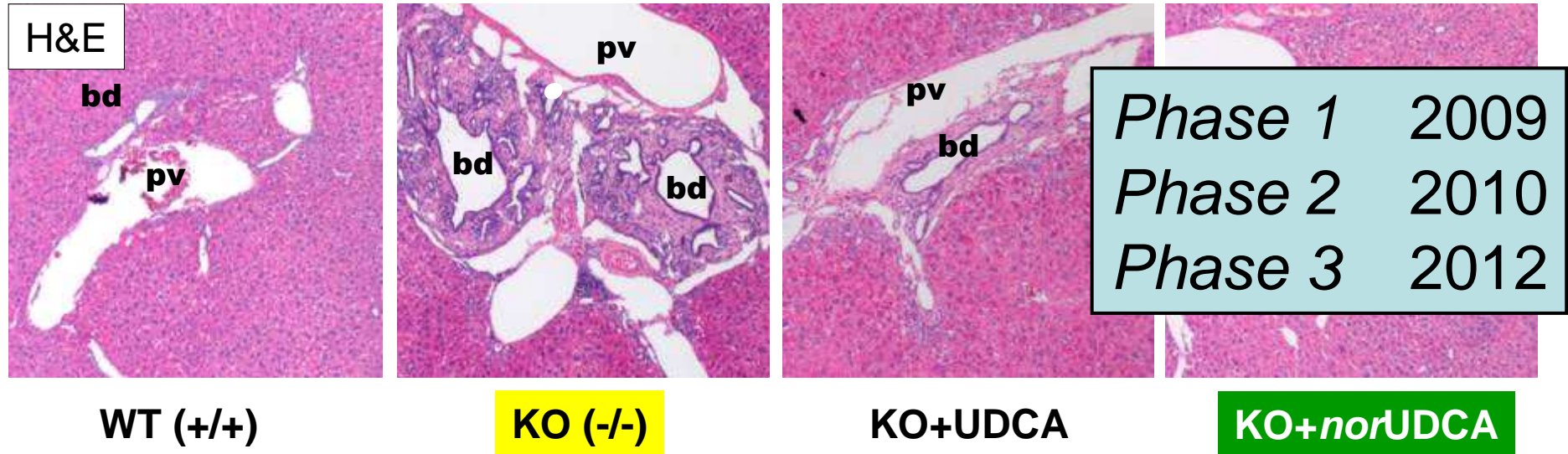
A
D)

Mol. Cell, 2003, 11, 1093-1100



: 409

*nor*UDCA Reverses Cholangitis and Biliary Fibrosis in *Mdr2*^{-/-} (KO) Mice



Fickert et al., *Gastroenterology* 2006; 130: 465
 Halilbasic et al., *Hepatology* 2009; in press

Take Home Messages (2)

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

Herausforderungen bei PBC

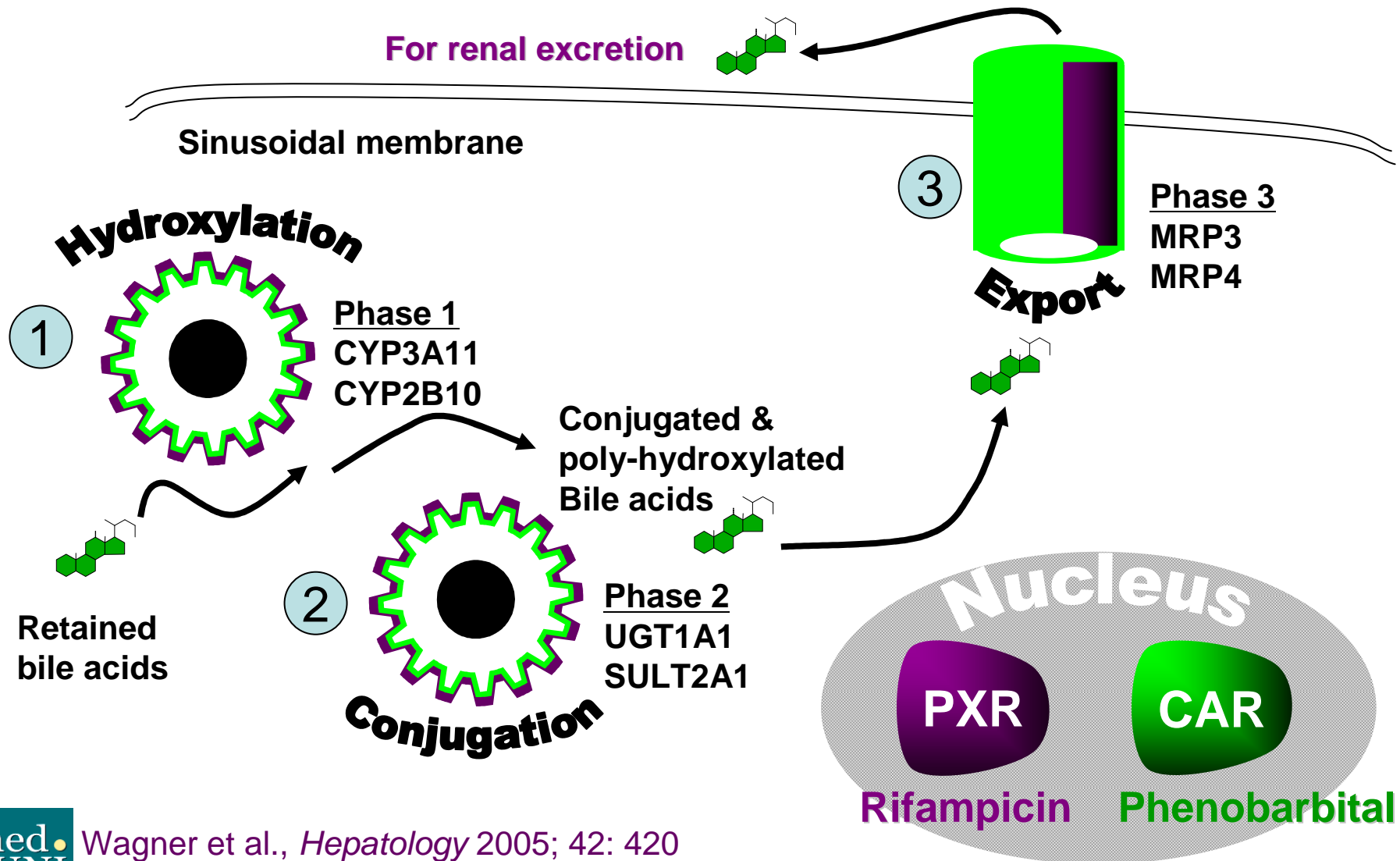
- Identifikation von Pat. mit Zirrhose-Risiko
- Therapie-Optimierung (Non-Responder)
- Extrahepatische Manifestationen & Kompl.
 - Pruritus, Fatigue, Kognitive Dysfunktion
 - Kardiovaskuläres Risiko, Osteoporose
 - Assoziierte Immunerkrankungen

UDCA kein Effekt
(außer auf LDL-Chol)

Therapie des Pruritus

- (UDCA: nur bei ICP effektiv)
- Cholestyramin: bis 4x4g (2-4 Std ↔ UDCA)
- Rifampicin (150-600 mg/d) ~10% hepatotoxisch
- Zentral: Naltrexon (25-50mg/d), Sertralin
- Extrakorporale Leberersatztherapie
- Lebertransplantation

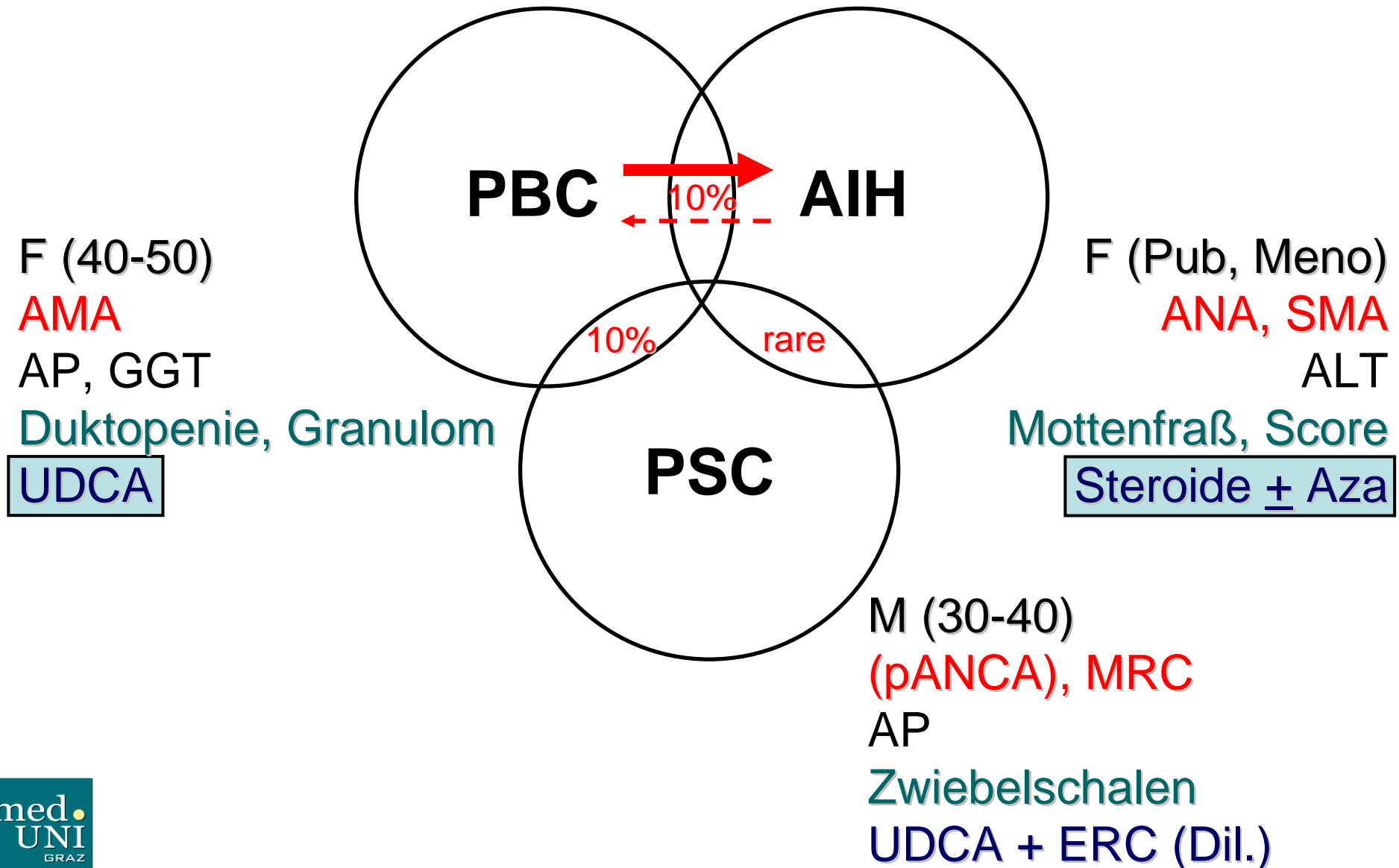
Pregnane X Receptor (PXR) and Constitutive Androstane Receptor (CAR) Stimulate Adaptation



Management weiterer Komplikationen & Extrahepatischer Manifestationen

- Müdigkeit (~50% subj. wichtigstes Sympt.)
 - Modafinil (100-200 mg/d)?, ausreichend Flü
 - DD: Hypothyreose, Med.-NW, Depressio
- Osteoporose ~postmenopausal (>hepat.)
 - Ca (1g/d) + Vit D (400-800 IU/d), DEXA
 - Bisphosphonate (T score<-2.5 / Steroide -1)
- Hypercholesterinämie
 - CV Risiko kontroversiell (HDL-Chol, LpX)
 - Statine bei zusätzlichen Risikofaktoren

Overlap-Syndrome



Zusammenfassung - PBC

- Verlauf individuell variabel & dzt. (in klin. Routine) nicht vorauszusagen
- UDCA (13-15 mg/kg/d) ~ Basistherapie
- Suboptimaler Response
→ Therapieerweiterung (Budesonid)
- Extrahepatische Manifestationen & Komplikationen beachten & behandeln

**Danke für Ihre
Aufmerksamkeit!**

michael.trauner@meduni-graz.at