

# Primär biliäre Cholangitis (PBC): Therapieansprechen auf eine UDC-Behandlung und Prognose im Langzeitverlauf

## Ein Beitrag zur Versorgungsforschung

### Einleitung

Die primär biliäre Cholangitis ist eine bisher nicht heilbare, seltene autoimmune Lebererkrankung, die die kleinen intrahepatischen Gallenwege entzündlich verändert und unbehandelt häufig zu einer Leberzirrhose führt. Es wird eine Prävalenz von 12–42 pro 100.000 Einwohner geschätzt. In erster Linie sind Frauen betroffen, das Geschlechterverhältnis beträgt 9:1. Zumeist erkranken die Patienten im mittleren Leben. Klinisch präsentiert sich die Erkrankung durch erhöhte Leberwerte. Insbesondere sind die alkalische Phosphatase (AP) und die Gamma-GT erhöht. Ein Teil der Patienten hat bei der Erstdiagnose noch keine Symptome, oft leiden die Menschen jedoch an Müdigkeit (Fatigue), Hautjucken (Pruritus), Gelenkschmerzen und trockenen Schleimhäuten (Sicca-Symptomatik).

Seit über 30 Jahren besteht die Standardtherapie in der Gabe von Ursodeoxycholsäure (UDC). Diese Behandlung hat zu einem langsameren Verlauf und einer besseren Prognose dieser Erkrankung geführt. Weniger PBC-Patienten müssen heute transplantiert werden. Mittlerweile ist die Obeticholsäure (OCA) als Zweitlinientherapie zugelassen, wenn eine alleinige UDC-Therapie nicht erfolgreich ist. Bis jetzt gibt es nur wenige gute Daten zum langfristigen Behandlungserfolg und zur Prognose des Krankheitsverlaufs in Deutschland.

Deshalb haben wir in einer retrospektiven (rückblickenden) Analyse den Verlauf von 218 PBC-Patienten ausgewertet, die sich zwischen 1992 und 2017 in einem hepatologischen Zentrum im Ruhrgebiet (Herne) zur Diagnostik und Behandlung vorgestellt haben. Die Krankheit ist selten und nur 40 Patienten wohnen in Herne. Die übrigen Patienten kommen aus ganz NRW und darüber hinaus. Dies hat viele Gründe, ist jedoch der Zentrumsbildung und der Betreuung der Patienten geschuldet.

Bei 145 (66,5%) wurde die Diagnose erstmalig durch uns gestellt, 73 (33,5%) stellten sich bei bekannter Diagnose zur weiteren Diagnostik und Beratung vor.

Die Diagnose wird durch Laborwerte (Erhöhung der AP, Nachweis von antimitochondrialen Antikörpern (AMA, M2) oder PBC-spezifischen antinukleären Antikörpern (ANA) und ggf. durch eine Leberbiopsie mit Gewebeuntersuchung (Histologie) gestellt. Nur selten lassen sich keine typischen Antikörper nachweisen und man ist alleine auf die Histologie angewiesen. In seltenen Fällen präsentieren sich die Patienten mit einem Überlappungssyndrom aus PBC und autoimmuner Hepatitis (AIH). Die Verlaufskontrolle erfolgte mittels Laboruntersuchungen, FibroScan und in einigen Fällen Leberpunktionen. Bei 81 Per-

sonen wurde entweder zu Beginn oder im Verlauf eine Leberbiopsie durchgeführt. Ab 2006 verfügte die Praxis über einen FibroScan zur Bestimmung der Narbenbildung in der Leber. 79 Patienten erhielten eine solche Untersuchung.

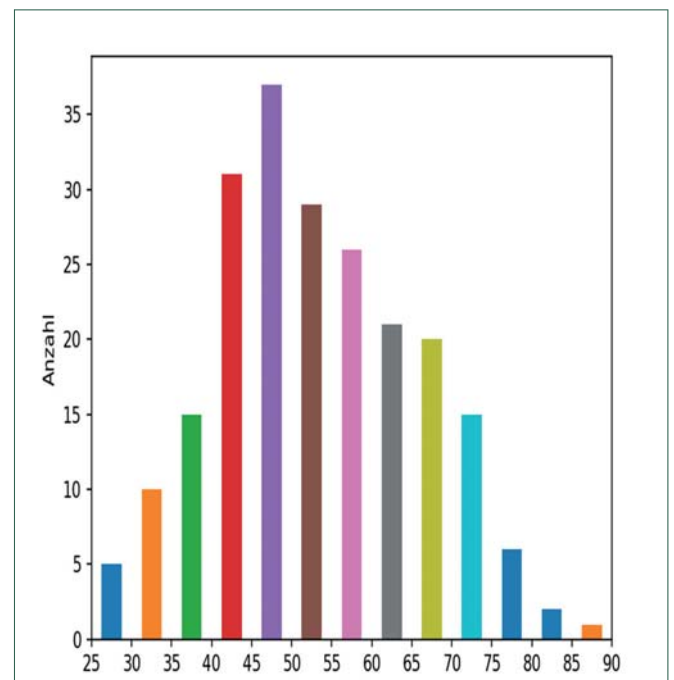


Abb.: Alter bei Erstdiagnose in unserer Praxis

212 Patienten wurden dauerhaft mit UDC behandelt, 27 (13,4%) benötigten eine zusätzliche Medikation bei einem vermuteten Overlapsyndrom.

Ergebnisse: 202 Frauen (92,7%) und 16 Männer (7,3%) wurden über  $9 \pm 8$  Jahre beobachtet. Alter bei Diagnose 54 Jahre (26–87 Jahre).

13 von 218 Patienten hatten schon bei der Erstdiagnose eine, (z. T. dekompensierte) Zirrhose (5,5%). Nur 5 Patienten haben im Beobachtungszeitraum eine Zirrhose neu entwickelt (Zirrhosen insgesamt N=18).

11 Patienten sind im Verlauf der Beobachtungszeit an einer Zirrhose verstorben, in einem Fall erfolgte eine Lebertransplantation. Der Beobachtungszeit lag im Durchschnitt bei acht ( $\pm 9$ ) Jahren (Spannweite 1–37, Median sechs Jahre). 199 Patienten wurden länger als ein Jahr beobachtet. In diesem Zeitraum sind 18 Patienten verstorben, elf an einer Zirrhose und sieben an anderen, nicht durch die Leber bedingten Erkrankungen. Adipositas und Diabetes mellitus hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Laborwerte bzgl. den beobachtbaren prognostischen Verlauf.

178 Patienten klagten zu Beginn oder im Verlauf über PBC-typische Symptome oder Begleiterkrankungen, 40 (18,3%) waren jedoch vollständig beschwerdefrei. Die UDC-Therapie verbesserte bei einigen Patienten den Juckreiz, andere Beschwerden blieben unbeeinflusst.

Fatigue	76 (34,9%)
Pruritus	72 (33,0%)
Muskel-Gelenkschmerzen	68 (31,2%)
Sicca-Syndrom	52 (23,9%)
Gallensteine/Zustand nach Gallenblasenentfernung	52 (23,9%)
Schilddrüsenerkrankung (Hashimoto)	42 (19,3%)
Osteoporose	15 (6,9%)
Depression	4 (6,4%)
beschwerdefrei	40 (18,3%)

*Tabelle 1: Symptome und Begleiterkrankungen bei PBC*

Der Krankheitsverlauf ist je nach Patientin oder Patient unterschiedlich. Eine individuelle Einschätzung ist wichtig, um die medikamentöse Therapie mit UDC weiter zu planen, beizubehalten oder anzupassen. In den letzten Jahren wurden hierfür Prognose-Scores identifiziert: Scores sind Punktesysteme, bei denen verschiedene Faktoren wie z.B. Laborwerte und andere Charakteristika zusammengerechnet werden, um das individuelle Verlaufsrisiko einzuschätzen. 2 gängige Scores haben sich etabliert: der „Toronto“ und „Paris II“ Score. Beide untersuchen nach jeweils einem Jahr UDC-Therapie, ob sich die Laborwerte wie folgt verbessert haben (siehe Tabelle 2).

- 1) **Toronto \***: die alkalische Phosphatase (AP) soll nicht mehr höher als das 1,67fache über dem Normbereich liegen
- 2) **Paris II \*\***: Hier sollen drei Laborwerte wie folgt verbessert sein:

- AP nicht höher als das 1,5fache über dem Normwert
- GOT (AST) nicht höher als das 1,5fache über dem Normwert
- normales Bilirubin

Werden diese Scores nicht erreicht, so verschlechtert sich die Prognose der Patienten erkennbar. Dann soll die Therapie möglichst optimiert werden, z. B. durch zusätzliche Gabe weiterer Medikamente.

Die Mehrzahl unserer Patienten erreichten jedoch diese Ziele und hatten prognostisch günstige Scores („Toronto“ und „Paris II“): im Langzeitverlauf in unserer Untersuchung erreichten 85,7% der Patienten einen günstigen Toronto-Score und bzw. 76,9% einen günstigen Paris-II-Score

AP normalisiert	98 (56,0%)
AP niedriger als 1.67faches des oberen Normbereichs*)	150 (85,7%) *
Gamma-GT normalisiert	99 (56,6%)
Bili < 1.1 mg/dl	160 (91,4%)
GOT/GPT normalisiert	116 (66,3%)
AP < 1.5*, GOT < 1.5*, Bili normal	133 (76,9%) **
alle Parameter im Normbereich (AP, Gamma-GT, CHE, GE, Albumin, Quick, IgM)	63 (36,0%)

*Tabelle 3: Erreichen von Therapiezielen unter UDC*

### Zusammenfassung

Die PBC ist insgesamt eine seltene, meist das weibliche Geschlecht betreffende Erkrankung. Über 50% der Erkrankten leiden an Fatigue, Juckreiz und Gelenkschmerzen. Die Prognose der PBC ist günstig, wenn die Erkrankung früh erkannt und konsequent behandelt wird. Dann entwickeln nur 2,4% aller Patienten innerhalb einer mittleren Beobachtungszeit von 8

	Beginn	Verlauf	
Gamma-GT (U/ml)	204 (284.4)	71 (90.9)	p <0,05
AP (U/ml)	202 (192.9)	137 (139.5)	p <0,05
GPT (u/ml)	62 (99.8)	33 (23.6)	p <0,05
Bilirubin (mg/dl)	1 (0.3)	1 (0.6)	n.s.
IgM (mg/dl)	332 (232.3)	238 (152.1)	n.s.
Cholinesterase (mg/dl)	8 (2.2)	8 (2.2)	n.s.
Albumin g/l	4,2 (0.4)	4 (0.4)	n.s.
Cholesterin (mg/dl)	230 (52.6)	221 (48.2)	n.s.
Triglyceride (mg/dl)	143 (81.4)	136 (60.4)	n.s.

*Tabelle 2: Laborbefunde zu Beginn und unter einer UDC-Therapie*

Jahren trotz einer UDC-Therapie einer komplette Leberzirrhose, d.h. statistisch nur 0,3% pro Jahr. Zugleich nimmt bei einem Teil der Patienten, die bei Diagnosestellung unter Juckreiz leiden, dieser ab. Diese Ergebnisse machen deutlich, dass eine frühe Erkennung der Erkrankung und konsequente Behandlung tatsächlich erfolgreich ist. Dieser zumeist günstige Verlauf kann auch mittels Fibroscan der Leber (Steifheitsgradbestimmung durch Ultraschall) nicht-invasiv erfasst werden. Eine Verschlechterung von AP, Bilirubin und Cholinesterase (CHE) unter Therapie weisen auch im Langzeitverlauf auf eine ungünstige Prognose hin. Der Anteil der Patienten, die einen positiven prognostischen Score hatten, war mit 85,7% (Toronto) bzw. 76,9% (Paris II) höher als erwartet. Dieses Ergebnis macht deutlich, dass nicht jede Leberwertveränderung einer sofortigen Therapiemodifikation bedarf. Bei den Patienten

mit langfristiger Verschlechterung von AP,  $\gamma$ GT, Bilirubin und GOT kann heute die Therapie durch additiven Einsatz z.B. von Obeticholsäure oder Fibraten optimiert und wahrscheinlich die Prognose langfristig günstig beeinflusst werden.

Vielen Dank für die Unterstützung der Untersuchung geht an: Drs. G. Felten, M. Hinz PD. M. von der Ohe, Dr. I. Wallner I, J. Zemke.

**Dr. med. Dietrich Hüppe**

**Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis Herne**

**Wiescherstraße 20**

**44623 Herne**

**Quellen:**

Kumagi T, et al. Amer J Gastroenterol 2010;105: 2186-94  
Corpechot C et al. J Hepatol 2011;55:1361-67.

## Speichel- und Darmflora sind bei Autoimmunkrankheiten oft verändert

Autoimmune Lebererkrankungen wie die AIH und PBC werden immer besser verstanden; zwar liegen die Ursachen nach wie vor im Dunkeln, doch sowohl die Abläufe, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten dieser Erkrankungen werden inzwischen besser verstanden.

Vermutet wird, dass manche Menschen eine gewisse genetische Vorveranlagung und damit ein Risiko für solche Erkrankungen haben; kommen dann noch Umweltfaktoren hinzu wie z.B. zufällige Infektionen, Unverträglichkeiten gegen bestimmte Medikamente oder Toxine wie Rauchen oder Umweltgifte, könnte dies erstmals dazu führen, dass autoimmune Erkrankungen offen ausbrechen. Diese Faktoren wären dann nicht die eigentliche Ursache, sondern nur der Tropfen, der das Fass zum Überlaufen bringt. Die Diskussion um die Entstehung von Autoimmunkrankheiten ist in letzter Zeit um einen spannenden Aspekt reicher geworden: Die Bakterienflora im Mund und Darm sind bei Autoimmunkrankheiten oft verändert. Wie die japanischen Ärzte Prof. Abe und Kollegen berichten, enthält allein der Mundraum des Menschen über 700 verschiedene Bakterienstämme, deren Gleichgewicht eine wichtige Rolle für die Gesundheit des Menschen spielt. Wie wichtig die Darmflora ist, ist schon länger bekannt. Gerade bei Au-

toimmunkrankheiten ist das Gleichgewicht der Bakterien im Darm oft gestört. Beobachtet wurde dies sowohl bei autoimmunen Erkrankungen des Gehirns (autoimmune Encephalomyelitis), der Gelenke (rheumatoide Arthritis) und entzündlichen Darmerkrankungen. Auch bei autoimmunen Lebererkrankungen mehrten sich nun solche Beobachtungen – was nicht heißt, dass solche Störungen auf Autoimmunkrankheiten begrenzt sind. Veränderungen der Darmflora wurden z.B. auch bei vielen Menschen mit Leberzirrhose beobachtet, egal ob die Zirrhose autoimmun, durch Infektionen, Stoffwechsel oder Giftstoffe wie z.B. Alkohol bedingt war.

Ende 2017 gab es bereits auf dem amerikanischen Leberkongress zwei Studien, die jeweils entweder den Speichel bzw. Stuhlproben von AIH-Patienten untersuchten. Wir hatten in den Lebenszeichen 4/17 hierüber berichtet: Die eine Studie fand Veränderungen in der Darmflora, die andere fand veränderte Bakterienzusammensetzungen der Mundflora. Leider wurde jeweils aber nur entweder das eine oder das andere untersucht. Offen blieb damals die Frage: Was würde wohl herauskommen, wenn man bei Patienten sowohl Darm- als auch Mundflora untersucht und mit Gesunden vergleicht?

