



## VII. Falk Gastro-Konferenz

Freiburg, 8.–11. Oktober 2014



### Falk Symposium 194

„XXIII. International Bile Acid Meeting: Bile Acids as Signal Integrators and Metabolic Modulators“



### Falk Workshop

„The Challenge of Drug-Induced Liver Injury (DILI)“



### Falk Symposium 195

„Challenges and Management of Liver Cirrhosis“

---

## Auf dem Weg nach oben: Relevanz von Gallensäuren als wichtige Regulatoren im Stoffwechselgeschehen wächst

von Dr. Beate Fessler

Gallensäuren dienen längst nicht nur der Fettresorption und Fettverdauung. Sie agieren auch als Hormone, deren Wirkung therapeutisch genutzt werden kann. Dies macht die Gallensäurenforschung richtig spannend. Daran ließen auch die Vorträge auf dem 23. Internationalen Gallensäuresymposium keinen Zweifel, auf dem die Funktion der Gallensäuren in der Signalintegration und als metabolische Modulatoren von knapp 500 Teilnehmern aus 53 Ländern diskutiert wurde. Das Programm, das von den wissenschaftlichen Leitern, **Prof. D. Häussinger**, Düsseldorf, **Prof. U. Beuers**, Amsterdam, **PD Dr. V. Keitel**, Düsseldorf, und **Prof. M. Trauner**, Wien, zusammengestellt wurde, umfasste sowohl den Blick auf die Grundlagenforschung als auch auf die klinische Datenlage.

---

### Im Fokus: FXR und TGR5 als klinisch relevante Gallensäurerezeptoren

Sulfatierte Metaboliten von Progesteron scheinen wesentlich an der Ätiologie der intrahepatischen Cholestase während der Schwangerschaft (ICP; intrahepatic cholestasis of pregnancy) beteiligt zu sein. Sie verläuft bei 1 von 1.000 Frauen schwer, mit Serum-Gallensäurespiegeln  $> 40 \mu\text{mol/L}$ . Sulfatierte Progesteronmetaboliten sind während einer Schwangerschaft zwar immer leicht erhöht, steigen aber bei einer ICP deutlich an, „und zwar um das 3- bis 4-Fache gegenüber einer normalen Schwangerschaft“, erläuterte **Prof. C. Williamson**, King's College London. Experimentelle Untersuchungen lassen nun den Schluss zu, dass diese die Funktion von FXR (Farnesoid-X-Rezeptor) beeinträchtigen und so zur Pathogenese von ICP beitragen. **PD Dr. V. Keitel**, Universitätsklinikum Düsseldorf, konnte zeigen, dass die Aktivierung des G-Protein-gekoppelten Gallensäurerezeptors TGR5 durch Gallensäuren oder auch TGR5-

---

Agonisten zu einer Cholangiozytenproliferation führt, und zwar unter anderem über die Transaktivierung des epidermalen Wachstumsfaktors (EGFR). Umgekehrt blockiert die Hemmung von EGFR die TGR5-abhängige Cholangiozytenproliferation. TGR5-Antagonisten könnten daher möglicherweise eine therapeutische Option beim Cholangiokarzinom sein. Als weitere Indikation für TGR5-Antagonisten wäre laut **PD Dr. S. Härteis**, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, der Gallensäure-bedingte Juckreiz denkbar. Denn TGR5 wird auch von primär afferenten Neuronen exprimiert. Seine Aktivierung durch Gallensäuren führt bei Mäusen zu Kratzreflexen und neuronaler Übererregbarkeit. **Prof. K. Reue**, University of California, Los Angeles, stellte DIET1 als Regulator der FGF15-abhängigen Gallensäuresynthese vor, der an der Erhaltung der Gallensäurehomöostase beteiligt ist.

### Leberregeneration: Gallensäuren von hoher Relevanz

Die Regenerationsfähigkeit der Leber ist unter physiologischen Bedingungen hoch. Auch wenn im Tierexperiment zwei Drittel der Leber entfernt werden, kommt es unter dem Einfluss von Zytokinen, Wachstumsfaktoren und Hormonen innerhalb von 7–10 Tagen zur vollständigen Regeneration. Im Zuge dieses Prozesses kommt es zu einem Gallensäure-Overload. Eine entscheidende Rolle spielt dann TGR5: „TGR5 hat in diesem Fall einen protektiven Effekt“, erläuterte **Prof. T. Tordjmann**, Université Paris-Sud, Orsay. Fehlt TGR5, sind die Folgen desaströs, wie er in TGR5-KO-Mäusen zeigen konnte: Es kommt nach partieller Hepatektomie zu exzessiver hepatischer Entzündung, periportalen Galleinfarkten und einer gestörten Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit. Vor allem aber ist der Gallensäurepool eher hydrophob und damit eine Gefahr für die Leber. Unklar sind die Mechanismen, über die TGR5 in die Regulierung eingebunden ist. Prof. Tordjmann stellte die Arbeitshypothese auf, dass TGR5 den cholezystohepatischen Shunt kontrolliert, der bei TGR5-KO-Mäusen ebenfalls gestört ist. Wesentlich an der Regeneration der Leber beteiligt, sind die hepatischen Sternzellen, die als mesenchymale Stammzellen anzusehen sind, erläuterte **Dr. C. Kordes**, Universitätsklinikum Düsseldorf. Er konnte zeigen, dass es unter dem Einfluss von Tauroursodesoxycholsäure zu einer Differenzierung hepatischer Sternzellen, die als mesenchymale Stammzellen der Leber anzusehen sind, zur Entstehung von Hepatozyten-ähnlichen Zellen kommt. Auch daran sind FXR und TGR5 beteiligt. Schutzmechanismen wie der  $\beta$ -Catenin-abhängige Wnt-Signalweg sorgen dafür, dass es nicht zu einer übermäßigen Stammzellendifferenzierung durch Gallensäuren in normalem Gewebe kommt. Mit einem neuen sensitiven Massenspektrometer kam **Prof. D.J. Mangelsdorf**, University of Texas, Dallas, FGF15 auf die Spur, einem enterokinen Regulator des hepatischen Gallensäuremetabolismus. Er konnte unter anderem zeigen, dass für diese Effekte von FGF15 die Expression von  $\beta$ -Klotho in der Leber notwendig ist. Die Untersuchung progressiver familiärer intrahepatischer Cholestasen im Tiermodell ist problematisch. Denn, so **Prof. R.P.J. Oude Elferink**, Academic Medical Center, Amsterdam, Mäuse sind anders als Menschen in der Lage, hydrophobe Gallensalze zu detoxifizieren. Er hat deshalb Mausmodelle entwickelt, deren Detoxifikations-Kapazität deutlich reduziert ist.

### Wie die Darmflora mit Gallensäuren interagiert

Dysbiose, Gallensäuren und Zirrhose hängen eng miteinander zusammen, erläuterte **Prof. J.S. Bajaj**, McGuire VA Medical Center, Richmond. So finden sich bei Patienten mit einer Leberzirrhose eine Dysbiose mit einem „overgrowth“ von Bakterien, ein Shift hin zu pathogenen Firmicutes-Keimen und eine veränderte Funktion der Mikrobiota mit verstärkter Bildung von Desoxycholat. Dieser Prozess wird durch Alkohol verstärkt. Eine durch Übergewicht veränderte Darmflora kann folgenswer sein, wie **Prof. E. Hara**, Japanese Foundation for Cancer Research, Tokio, erläuterte: Der Anstieg grampositiver Bakterien führt zu erhöhten Desoxycholsäure (DCA)-Spiegeln, eine sekundäre Gallensäure, die durch  $7\alpha$ -Dehydroxylierung durch Bakterien gebildet wird. Durch die enterohepatische Zirkulation gelangt toxische DCA in die Leber und kann dort die DNA schädigen. Folge ist die Induktion inflammatorischer und tumorfördernder Faktoren, allen voran Interleukin 6, PAI-1 und GM-CSF. Das Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) steigt. Umgekehrt kann die Reduktion der DCA-Spiegel vor der Entwicklung eines HCC schützen. Dies könnte den Zusammenhang zwischen Übergewicht und erhöhtem Risiko für ein HCC erklären. Auch die Entwicklung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen stellte **Prof. E.B. Chang**, University of Chicago, in den Kontext von Darmflora, Ernährung und Gallensäuren und schaffte so einen weiteren Link. Er machte die veränderten Ernährungsgewohnheiten mit verantwortlich für den Anstieg von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Als „Übeltäter“ identifizierte er vor allem Milchfett als wesentlichen Bestandteil westlicher Ernährung. Es erhöht, anders als PUFA (polyunsaturated fatty acid), das Risiko einer experimentellen Kolitis. Der genaue Blick auf die Darmflora zeigt, dass sich bei einer Milchfett-reichen Ernährung Delta-Proteobakterien finden. In IL10-defizienten Mäusen lässt sich damit eine leichte distale Kolitis induzieren. Gleichzeitig steigert Milchfett die

Konjugation von Gallensäuren mit Taurin, was indirekt das Wachstum der gefährlichen Bakterien fördert. Im Tierexperiment lassen sich mit Omega-3-Fettsäuren die Bildung solcher Delta-Proteobakterien und die Kolitis in IL10-KO-Mäusen hemmen. Mit Probiotika gelingt die Modulation der Darmflora ebenfalls, und zwar über eine Herabregulation der Darm-Leber-FXR-FGF15-Achse, wie **Prof. A. Moschetta**, Università di Bari, erläuterte. Die Folge ist eine Dekonjugation ilealer Gallensäuren mit fäkaler Gallensäuresekretion und Gallensäuren-Neusynthese in der Leber.

### Cholämische Nephropathie nicht übersehen

Viel zu wenig beachtet und häufig fehldiagnostiziert wird nach Dafürhalten von **Prof. P. Fickert**, Medizinische Universität Graz, die cholämische Nephropathie. Auch hier sind Gallensäuren die Trigger. In tierexperimentellen Untersuchungen an CBDL (common bile duct ligated)-Mäusen als Modell einer cholämischen Nephropathie konnte gezeigt werden, dass die hydrophile Gallensäure Nor-Ursodesoxycholsäure (NorUDCA) eine cholämische Nephropathie verhindern kann und die Bildung sogenannter „casts“ in der Niere, die eine Tubulusatrophie durch Schrumpfung und Zerstörung der Kanälchen bedingen, hemmt. Die renale Entzündung wird verringert und der Fibrose vorgebeugt. Auch die Gallensäurezusammensetzung im Urin der Mäuse verändert sich unter NorUDCA günstig, indem der Anteil aggressiver Gallensäuren sinkt. „Renal ausgeschiedene aggressive Gallensäuren sind ein wichtiger Trigger der cholämischen Nephropathie, zumindest in CBDL-Mäusen“, konstatierte Prof. Fickert. **Prof. M. Rudling**, Karolinska Universität, Stockholm, legte den Fokus auf die Problematik von Mausmodellen bei der Erforschung von Gallensäuren. Die Synthese von Gallensäuren unterliegt dem klassischen negativen Feedback-Mechanismus durch die Endprodukte. Bei Mäusen wird der Gallensäurestoffwechsel aber auch durch mausspezifische Gallensäuren wie  $\alpha$ - und  $\beta$ -Muricholsäure beeinflusst. Dies könne helfen, die Unterschiede in der Regulation von Gallensäuren zwischen Mensch und Maus besser zu verstehen. Gallensäuren scheinen allerdings nicht nur für die Funktion von Leber und Darm relevant zu sein. **Prof. P.A. Dawson**, Emory University School of Medicine, Atlanta, konnte zeigen, dass die Hemmung des ilealen apikalen Gallensäuretransports Einfluss auf den Cholesterinstoffwechsel hat und die Atheroskleroseentstehung in ApoE-Null-Mäusen verringern kann. Das gilt nicht, wenn der Transport über die basolaterale Zellmembran gehemmt wird. Entscheidend für den atheroprotektiven Effekt ist die Suppression der ilealen FGF15-Expression.

### UDCA bei PBC, aber auch gegen Hepatitis B?

Der Natrium/Gallensäure-Co-Transporter (NTCP; Na<sup>+</sup>/Taurocholat-cotransportierendes Peptid) wird hauptsächlich in der Leber exprimiert und agiert dort als Gallensäuretransporter. Er fungiert aber auch als funktioneller Rezeptor für das Hepatitis-B-Virus und das Hepatitis-D-Virus, welche so in die Leberzelle gelangen. So zeigen Untersuchungen, dass NTCP-exprimierende Zellen mit HBV und HDV infiziert werden können. UDCA-Derivate sind derzeit als mögliche Inhibitoren von NTCP in der Diskussion mit dem Ziel, die Infektion zu verhindern, erläuterte **Dr. W. Li**, National Institute of Biological Sciences, Peking. Erste Daten zeigen, dass sie über eine Hemmung des NTCP-Transporters das Risiko einer HBV-Infektion senken. In der Klinik wird UDCA schon lange bei der primär biliären Zirrhose (PBC) eingesetzt. Die hydrophile Gallensäure ist in der Lage, die Gallengangszellen durch Stabilisierung des Bicarbonat-schirms vor toxischen Gallensäuren zu schützen, erläuterte **Prof. U. Beuers**, University of Amsterdam. Bei der primär biliären Zirrhose ist dieser Schutzmechanismus defekt. Der Bicarbonattransporter AE2 (anion exchanger 2) wird unzureichend exprimiert und der Bicarbonat-schirm bekommt Lücken. Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass der Bicarbonat-schirm von einer Glykokalyx stabilisiert wird, die für stabile pH-Verhältnisse sorgt. Bei einem Defekt erhöht sich die Anfälligkeit der Cholangiozyten für eine Gallensäure-induzierte Apoptose.

### FXR: der „Master-Regulator“ im Gallensäure-geschehen

Neonatale Cholestasen sind zu 41% Folge einer Gallenwegsatresie. Ein Teil der Betroffenen benötigt innerhalb von 2 Jahren nach einer „Kasai“-Operation eine Lebertransplantation, während ein anderer Teil über Jahre mit der eigenen Leber leben kann, erläuterte **Prof. S.J. Karpen**, Emory University School of Medicine, Atlanta. Weshalb das so ist, wird derzeit erforscht. Im Fokus stehen dabei ABCB4-Varianten. Mit verschiedenen Varianten nukleärer Gallensäure-rezeptoren bei Lebererkrankungen befasste sich **Prof. F. Lammert**, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg. Als „Master-Regulator“ gilt FXR, der physiologische Sensor für Gallensäuren, der wesentlich zur Homöostase der Gallensäuren beiträgt. Für FXR-Varianten wurden unter anderem Assoziationen mit Gallensteinen, PBC und intrahepatischer Cholestase gefunden.

### NorUDCA und FXR-Agonisten auf dem Weg in die Klinik

Bereits in klinischen Studien wird der FXR-Agonist Obeticholsäure untersucht, der sein Potenzial in einer Proof-of-Concept-Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und NASH (non-alcoholic steatohepatitis) unter Beweis stellte. Die Ergebnisse machten den Weg frei für die prospektive, randomisierte und doppelblinde FLINT-Studie, so **Prof. A.J. Sanyal**, Medical College of Virginia, Richmond. Bereits im Januar 2014 war die aktive Medikamentengabe, nach einer geplanten Interimsanalyse, gestoppt worden. Auf die Publikation der Daten wird gewartet. FXR-Agonisten gelten auch als Erfolg versprechende Kandidaten gegen chronischen Durchfall, denn sie hemmen, ähnlich wie Gallensäuren in physiologischen Konzentrationen, die Chloridsekretion und verhindern so die Diarrhö, erläuterte **Dr. S.J. Keely**, Beaumont Hospital, Dublin. NorUDCA wird derzeit in einer doppelblinden, randomisierten, plazebokontrollierten Phase-II-Dosisfindungsstudie bei Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis (PSC) untersucht. Die chemisch modifizierte Gallensäure, die eine kürzere Seitenkette besitzt als UDCA, konnte im Mausmodell die Entwicklung einer PSC zurückdrehen. Auch Ergebnisse aus der Grundlagenforschung sprechen laut **Prof. M. Trauner**, Medizinische Universität Wien, für den Einsatz. NorUDCA ist, anders als UDCA, gegenüber der Seitenkettenkonjugation resistent und unterliegt dadurch einem cholehepatischen Shunting. Dies bewirkt die Induktion einer bikarbonatreichen Choleresse und hat zusätzlich antiinflammatorische, antiproliferative und antifibrotische Effekte. Die Wirksamkeit von NorUDCA scheint sich allerdings nicht auf cholestatische Zustände zu beschränken. Tierexperimentelle Daten zeigen auch einen günstigen Effekt auf atherosklerotische Prozesse.

## Lebertoxizität von Medikamenten: ein Problem für Patienten, Ärzte und die Arzneimittelforschung

Medikamenten-induzierte Nebenwirkungen sind von hoher Relevanz – für die Patienten, die Ärzte, die pharmazeutische Industrie und die Zulassungsbehörden. Bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe gehören sie zu den größten Hürden. Auf dem Falk Workshop wurde diese Problematik aufgegriffen und unter der wissenschaftlichen Leitung von **Prof. A.L. Gerbes**, München, und **Prof. H.W. Jaeschke**, Kansas City, aus verschiedenen Perspektiven diskutiert.

### Hepatotoxische Medikamente können lebensgefährlich sein

Bis Ende der 1990er Jahre waren Medikamenten-induzierte Leberschäden (drug-induced liver injury; DILI) die führende Ursache, einem Medikament die Zulassung zu verweigern bzw. vom Markt zurückzuziehen. Inzwischen liegt die Hepatotoxizität an zweiter Stelle, nach den kardiovaskulären Nebenwirkungen, erläuterte **Dr. L.B. Seeff**, National Institute of Health, Bethesda. DILI sind weltweit die führende Ursache für ein akutes Leberversagen. Die Prognose hängt von verschiedenen Faktoren ab. Sind nur die Transaminasen erhöht, ohne Hinweise auf einen Ikterus, ist die Prognose nach Absetzen des Medikaments gut. Anders wenn, entsprechend Hy's Law, zusätzlich eine Gelbsucht (Gesamtbilirubin > 2,5 mg/dl oder klinischer Ikterus) auftritt, die von dem Wirkstoff hervorgerufen werden. Dann liegt die Mortalität bei mindestens 10%. Eine noch schlechtere Prognose haben fulminante DILI.

### Kaum erfassbar: idiosynkratischer Leberschaden als eigentliches Problem

**Prof. H.W. Jaeschke**, University of Kansas, Kansas City, wies auf den Unterschied zwischen dosisabhängigen und idiosynkratischen DILI hin. Prominentestes Beispiel eines Wirkstoffs, der nur bei einer Überdosierung einen Leberschaden hervorruft, ist Paracetamol. Es ist für etwa die Hälfte aller medikamenteninduzierten Leberschäden verantwortlich. Aktuelle Studien zeigen hier einen Zusammenhang zwischen mitochondrialen Biomarkern und der Prognose des Patienten. Das größere Problem allerdings sind idiosynkratische DILI. Diese sind nicht vorhersehbar, dosisunabhängig und kaum reproduzierbar. Daher werden sie in klinischen Studien meist nicht erfasst.

### Diagnose „DILI“: kaum sicher zu stellen

„DILI“ zu diagnostizieren ist schwierig. Ein objektiver Goldstandard existiert nicht. Laut **Dr. P.B. Watkins**, Institute for Drug Safety Sciences, Research Triangle Park, handelt es sich um eine klinische Diagnose, bei der alle anderen Möglichkeiten als Ursache für den Leberschaden ausgeschlossen werden müssen. Eine Option, um die Kausalität zwischen Leberschaden und Medikament zu ermitteln, ist der RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method)-Score, der unter anderem zeitliche Zusammenhänge, Risikofaktoren und mögliche andere Ursachen berücksichtigt. Damit lässt sich nach Dr. Watkins aber längst nicht immer

eine sichere Aussage treffen. Eine weitere Option ist die Einschätzung von Experten. Die Assoziation zwischen diesen beiden Methoden ist allerdings eher schlecht. Wer sich über die Hepatotoxizität von Medikamenten informieren will, wird unter [www.livertox.nih.gov](http://www.livertox.nih.gov) fündig. Hier finden sich umfassende Informationen zu einzelnen Wirkstoffen. **Dr. F. Ballett**, Paris, wies auf die Problematik hin, eine idiosynkratische Hepatotoxizität in Tiermodellen nachzuweisen. „Die meisten Substanzen, für die idiosynkratische DILI bekannt sind, sind in konventionellen tierexperimentellen Untersuchungen negativ.“ Angesichts des seltenen Auftretens könne das Risiko nur in sehr großen klinischen Studien oder im Post-Marketing-Setting erfasst werden.

### Problem der Pharmakovigilanz: „Under-Reporting“ von DILIs

Kritisch unter Pharmakovigilanz-Aspekten ist das „Under-Reporting“ von DILIs. Einer französischen Studie zufolge ist die Inzidenz 16-mal höher als die geschätzte Inzidenz aufgrund von Spontanberichten, erläuterte **Prof. G.P. Aithal**, Universitätsklinikum Nottingham. Etwa die Hälfte aller Fälle tritt in der Primärversorgung auf. Spontanberichte sind aber nach wie vor der häufigste Anlass für Änderungen in den Zulassungsbedingungen. Er forderte, Algorithmen zu entwickeln, die auf der Basis von Medikament, Patient und Umweltbedingungen die Diagnose ermöglichen.

### Auch die Pharmakogenetik spielt eine Rolle

Ob ein Patient eine idiosynkratische DILI entwickelt, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Äußere Einflüsse wie Alkoholkonsum spielen dabei ebenso eine Rolle wie Patienteneigenschaften, etwa das Geschlecht oder das Alter. Relevant für die Pharmakokinetik eines Medikaments ist die genetische Ausstattung des Patienten. Die Pharmakogenetik spielt daher in der Pathogenese von DILI eine herausragende Rolle, so **Prof. J. Maas**, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt. So ist es relevant, ob der Patient zu den „slow“- oder zu den „rapid“-Metabolizern gehört, denn danach richtet sich auch das Ausmaß der Wirkstoffexposition. Eine innovative Methode zur Erhärtung des Verdachts bei Patienten mit mutmaßlichem DILI ist die MetaHeps®-Technologie. Sie generiert patienteneigene Zellen aus einer Blutprobe. „Sie spiegeln die klinische Situation wider und ermöglichen eine individuelle Identifizierung der Lebertoxizität von Medikamenten, auch wenn Patienten mehrere potenziell DILI-verursachende Medikamente einnehmen“, erläuterte **Dr. A. Benesic**, Universitätsklinikum Großhadern, München.

## Komplikationen der Leberzirrhose: Wie es dazu kommt und was sich dagegen tun lässt

Die Leberzirrhose ist nicht heilbar. Sie geht mit einer Vielzahl von Komplikationen einher, von der portalen Hypertonie über die hepatische Enzephalopathie und Nierenproblemen bis hin zu bakteriellen Infektionen und letztlich zum hepatozellulären Karzinom. Das Falk Symposium 195 befasste sich, unter der wissenschaftlichen Leitung von **Prof. A.L. Gerbes**, München, **Prof. J. Bosch**, Barcelona, **Prof. M. Pinzani**, London, und **Prof. F. Wong**, Toronto, intensiv mit diesen Komplikationen und schlug dabei gekonnt die Brücke zwischen der Pathophysiologie und dem klinischen Management. Zudem bot das Symposium eine Plattform für die Diskussion über die Therapie von Ursachen der Leberzirrhose, um deren Entwicklung möglichst zu unterbinden.

### Leberfibrosen: keine wie die andere

Eine Leberfibrose kann durch eine Vielzahl von Noxen hervorgerufen werden, „wenn sie jeden Tag über einen langen Zeitraum einwirken“, so **Prof. M. Pinzani**, Institute for Liver and Digestive Health, London. Auch Alter und Geschlecht sowie genetische und epigenetische Einflüsse sind relevant. Doch nicht jede Leberfibrose ist gleich. Je nach Pathomechanismus, der vom schädigenden Agens ausgelöst wird, lassen sich verschiedene Formen unterscheiden. So führen virale Hepatitiden und Autoimmunhepatitiden über eine chronische Aktivierung von Wundheilungsprozessen zu einer postnekrotischen Fibrose. Bei der primär biliären Zirrhose und der primär sklerosierenden Cholangitis kommt es zu einer peribiliären Fibrose und infolge einer gestörten epithelial-mesenchymalen-Interaktion zur Bildung reaktiver Cholangiozyten und dem Einfluss toxischer Gallensäuresalze. Bei NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) und NASH (non-alcoholic steatohepatitis) steht die Schädigung des Gewebes durch oxidativen Stress im Vordergrund mit dem Bild einer perizellulären Fibrose. Aus Sicht von Prof. Pinzani ist es deshalb auch eher unwahrscheinlich, dass es, nach dem Motto „one fits all“, ein Antifibrotikum für jede Form der Fibrose gibt. Spezifische antifibrotische Therapien gibt es bislang nicht. Derzeit untersucht wird ein monoklonaler Antikörper gegen LOXL2 (lysyl oxidase homolog 2),

ein Enzym, das für den „crosslink“ von Kollagen in Gewebe verantwortlich ist. Um das Ausmaß einer Fibrose zu diagnostizieren, stehen derzeit zwei Methoden zur Verfügung: Die Bestimmung von Biomarkern im Serum und die Messung der Lebersteifigkeit mittels transientscher Elastografie. Letztere schlägt allerdings bei 3,1% der Patienten fehl und bei 15,8% ist sie nicht zuverlässig. „Die transiente Elastografie liefert bei 20% keine aussagefähigen Ergebnisse“, so **Dr. L. Castera**, Université du Général Leclerc, Clichy.

### Portale Hypertonie: Diskussion um Betablocker

Die portale Hypertonie ist eine häufige Komplikation der Leberzirrhose. Es drohen gastrointestinale Varizen, Varizenblutungen und Aszites. Mit TIPS (transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt) lässt sich der erhöhte Strömungswiderstand senken. Die derzeit eingesetzten Medikamente, Betablocker, Terlipressin und Somatostatin sollen den erhöhten Blutfluss senken. Auf der Suche nach neuen Therapieansätzen wurden die Forscher bei den Statinen fündig, die über einen Angriff am Transkriptionsfaktor KLF2 einen günstigen Effekt auf die Vasorelaxation und die Leberfibrose bei der isolierten Leber zeigten. Dass dieses Prinzip funktionieren könnte, zeigen inzwischen auch klinische Untersuchungen, so **Prof. J. Bosch**, Hospital Clinic, Barcelona. Er verwies auf die BLEPS (BLEeding Prevention with Simvastatin)-Studie, die Simvastatin als Add-on zur Standardtherapie mit Betablocker und endoskopischer Bandligatur nach Varizenblutung untersuchte. Gefunden wurde ein verbessertes Überleben, allerdings ohne Effekte auf Rezidivblutungen. Standard in der Messung des Pfortaderdrucks ist die HVPG (hepatic venous pressure gradient)-Bestimmung. Sie ist zwar extrem nützlich, aber sie ist invasiv, teuer und längst nicht überall verfügbar, erläuterte **Dr. A. Berzigotti**, Hospital Clinic, Barcelona. Eine Alternative ist aus ihrer Sicht die Doppler-Sonografie mit hoher Spezifität und moderater Sensitivität. Vor allem, wenn Zeichen der portalen Hypertonie erkennbar sind, sei eine zufriedenstellende Diagnose möglich. Dagegen lässt ein negativer Befund keinen sicheren Ausschluss zu. In der Therapie der portalen Hypertonie sind Betablocker etabliert. Doch sie sind nicht ohne Probleme, betonte **Prof. J.G. Abraldes**, University of Alberta, Edmonton. Bei 15% der Patienten liegen absolute oder relative Kontraindikationen vor. Ebenso groß ist die Zahl derjenigen, die wegen Nebenwirkungen die Therapie abbrechen. Besonders schwer aber wiegt das mögliche Risiko einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit refraktärem Aszites. Die Diskussion um die Betablocker wurde durch eine Studie ausgelöst, die zeigte, dass bei Patienten mit refraktärem Aszites Propranolol mit einer hochsignifikant höheren Inzidenz an Post-Parazentese-Zirkulationsversagen einhergeht. Anders die Ergebnisse einer aktuell publizierten Studie, die die Mortalität auf der Warteliste von 322 Patienten mit Leberzirrhose und Aszites, davon 117 mit refraktärem Verlauf, beobachtete. Danach sind nicht-selektive Betablocker bei Patienten mit Aszites auf der Warteliste für eine Lebertransplantation mit einem verbesserten Überleben assoziiert.

### Hepatorenales Syndrom: wenn auch die Niere in Mitleidenschaft gezogen wird

Die renale Dysfunktion als eine häufige Komplikation bei Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, ist mit einer schlechten Prognose assoziiert, erläuterte **Prof. P. Ginès**, Hospital Clinic, Barcelona. Er machte die pathophysiologischen Zusammenhänge deutlich: Als Reaktion auf die arterielle Hypovolämie kommt es zu einer Aktivierung vasokonstriktorischer Systeme, darunter auch des Renin-Angiotensin-Systems, des sympathischen Nervensystems und, in fortgeschrittenen Stadien, zu einer Hypersekretion von Vasopressin. Damit wird der arterielle Druck hoch gehalten, zu Lasten der Nieren und dem Risiko eines hepatorenalen Syndroms. Die akute Nierenschädigung (acute kidney injury; AKI) wird durch das Acute Kidney Injury Network (AKIN) anhand der RIFLE (Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function and End-stage kidney disease)-Kriterien definiert. Die Zuverlässigkeit dieses Systems bei dekompensierter Leberzirrhose konnte in verschiedenen Studien bestätigt werden. Das kumulative Überleben von Patienten mit Leberzirrhose, die auf der Intensivstation eingeliefert werden, ist von den RIFLE-Kriterien abhängig. „Das AKI-Stadium bestimmt das Outcome“, so **Prof. F. Wong**, University of Toronto. Einen Streitpunkt gibt es allerdings: Soll es in der AKI-Definition einen Cut-off-Wert für Serumkreatinin von 1,5 mg/dl geben? „Die Diskussion darüber läuft.“ Entwickelt sich ein hepatorenales Syndrom (HRS), ist die Kombination von Terlipressin und Albumin die Therapie der Wahl. Beim HRS Typ 1 ist laut **Prof. P. Angeli**, Universität Padua, die Lebertransplantation bei ausgewählten Patienten „eine exzellente Option“. Auch diese Patienten sollten im Vorfeld Terlipressin plus Albumin erhalten, da die Kombination das transplantatfreie Überleben verbessert und das Risiko für einen akuten Nierenschaden oder eine chronische Nierenerkrankung nach der Transplantation senkt. Damit tut sich allerdings auch ein Problem auf: Durch die Medikation sinkt der MELD-Score; der Patient rutscht auf der Warteliste nach hinten und die Transplantation verzögert sich. Dieser „negative“ Effekt sollte aus seiner Sicht bei der Erstellung der Prioritätenliste berücksichtigt werden.

### Kognitive Dysfunktion bei Leberzirrhose: schon die minimale hepatische Enzephalopathie schränkt die Arbeitsfähigkeit ein

Als neuropsychiatrisches Syndrom im Zuge einer akuten oder chronischen Lebererkrankung, das mit motorischen und kognitiven Dysfunktionen einhergeht, definierte **Prof. D. Häussinger**, Universitätsklinikum Düsseldorf, die hepatische Enzephalopathie (HE). Pathophysiologisch handelt es sich anfangs um ein geringgradiges zerebrales Ödem, das unter dem Einfluss präzipitierender Faktoren wie Ammoniak, entzündlicher Zytokine oder einer Hyponatriämie exazerbieren und zu einer Astrozytenschwellung führen kann. Diese kann in eine oxidativ-nitrosative Stressantwort münden und die Astrozytenschwellung im Sinne eines Circulus vitiosus vorantreiben. Es kommt zur Autoamplifikation von Astrozytenschwellung und oxidativ-nitrosativem Stress. Reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies führen über verschiedene Mechanismen zu Störungen der synaptischen Plastizität und von oszillatorischen Netzwerken im Gehirn, welche letztendlich für die HE-Symptomatik verantwortlich sind. Die Prävention Ammoniak-induzierter RNA-Oxidation und/oder die Nitrierung von Tyrosinresten spezifischer Astrozytenproteine könnte die Symptomatik verbessern. Untersuchungen mit Indomethacin weisen in diese Richtung. Welche Folgen hat eine minimale hepatische Enzephalopathie (MHE)? Dieser Frage stellte sich **Prof. K. Weißenborn**, Medizinische Hochschule Hannover. Sie konnte anhand zahlreicher Studien nachweisen, dass es schon bei einer MHE zu Defiziten in Aufmerksamkeit und motorischen Funktionen kommt, die Arbeitsfähigkeit eingeschränkt ist und das Risiko zu fallen steigt. Stürze und kognitive Dysfunktion schmälern nachweislich die Gesundheits-assoziierte Lebensqualität bei Patienten mit Zirrhose.

### Spontane bakterielle Peritonitis bei Zirrhose: Antibiotika und Albumin kombinieren

Infektionen verschlechtern die Prognose von Patienten mit Leberzirrhose. Die Mortalität steigt bis zum 4-Fachen an, im Vergleich zu Patienten mit Leberzirrhose ohne Infektion. Frühere Studien hatten bereits einen Zusammenhang zwischen bakterieller Infektion und Varizenblutungen vermuten lassen. **Dr. C. Steib**, Universitätsklinikum Großhadern, München, konnte in Tiermodellen zeigen, dass die intraperitoneale Gabe von LPS (Lipopolysaccharide) zu einer Aktivierung der Kupfferzellen führt, in deren Folge die Produktion von Vasokonstriktoren wie Thromboxan A<sub>2</sub> und Leukotrien C<sub>4</sub> ansteigt. Sie zeigen einen additiven Effekt auf den Pfortaderdruck. Vermittelt wird der Effekt über TLR (Toll-like-Rezeptoren). Für die Praxis bedeutet dies, dass bei akuter Varizenblutung sofort antibiotisch behandelt werden sollte. Besonders häufig ist eine bakterielle Infektion bei ACLF (acute on chronic liver failure), „signifikant häufiger als bei Patienten ohne ACLF (33% vs. 22%)“, so **Prof. R. Moreau**, Université du Général Leclerc, Clichy. Am häufigsten handelt es sich dabei um eine Pneumonie oder um eine spontane bakterielle Peritonitis (SBP). Einen günstigen Effekt hat die intravenöse Gabe von Albumin zusätzlich zu einem Antibiotikum, wie eine Studie mit 126 Patienten mit Leberzirrhose und SBP zeigte. Das Überleben im Krankenhaus sowie das 3-Monats-Überleben waren höher unter der Kombination von Cefotaxim plus Albumin gegenüber Cefotaxim allein, erläuterte **Prof. F. Salerno**, Universitätsklinikum Mailand. Den Nutzen der Albumingabe bestätigte auch die Metaanalyse von Dr. Salerno, in der 4 randomisierte Studien berücksichtigt wurden.

### HCC: Prognose nach Resektion per 5-Genescore bestimmen

Bei Leberzirrhose droht auch die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC). Wie gut dann die Prognose ist, lässt sich bei Patienten mit HCC nach Resektion anhand eines molekularen 5-Genescores ermitteln. **Prof. G.J. Gores**, Mayo Klinik, Rochester, verwies auf eine Studie, die einen Zusammenhang zwischen der Genexpression der 5 Gene HN1, RAN, RAMP3, KRT19 und TAF9 und dem Überleben der Patienten herstellen konnte. Die 5-Gen-Signatur war mit einer höheren Rezidivrate nach hepatischer Resektion und einem kürzeren Überleben nach dem Rezidiv assoziiert. Die derzeit einzige Option für die systemische Therapie des fortgeschrittenen HCC ist Sorafenib, erläuterte **Prof. J. Bruix**, Universitätsklinikum Barcelona, mit Verweis auf die Daten der SHARP- und der Asia-Pacific-Studie, die unter Sorafenib ein verbessertes Gesamtüberleben zeigten. „Diese Verbesserung geht allerdings ohne ein signifikantes objektives Ansprechen des Tumors einher“, machte Prof. Bruix deutlich. Aktuell konnte in einer prospektiven Studie gezeigt werden, dass Patienten, die früh unter der Therapie dermatologische Nebenwirkungen entwickeln, besonders profitieren (OS: 18,2 Monate vs. 10,1 Monate).

### Autoimmunhepatitis: Budesonid ja, aber nicht bei Leberzirrhose

Die Autoimmunhepatitis (AIH) lässt sich mit einer Kombination aus einem Kortikosteroid und Azathioprin bei 80% der Patienten erfolgreich behandeln. **Prof. U. Beuers**, Universitätsklinikum Amsterdam, zeigte sich dabei als „Fan von Budesonid, vor allem bei jungen Frauen“. Denn das topisch wirksame Kortikosteroid, das zu über 90% in der Leber abgebaut wird, ist ähnlich wirksam wie Prednisolon, zeigt aber weniger Nebenwirkungen. Für Patienten mit AIH, die bereits eine Leberzirrhose entwickelt haben, ist Budesonid allerdings tabu. Denn dann kann

das Kortikosteroid von der Leber nur noch eingeschränkt abgebaut werden und es kommt zu deutlich erhöhten Steroidspiegeln, erläuterte Prof. Beuers. Es besteht das Risiko einer Pfortaderthrombose. Gleichzeitig machte er darauf aufmerksam, dass Medikamenten-bedingte Nebenwirkungen bei Patienten mit AIH und Leberzirrhose ohnehin vermehrt auftreten.

---

**NASH:  
therapeutische  
Annäherung von  
metabolischer und  
hepatischer Seite**

„10–20% der Patienten mit nicht-alkoholischer Fettleber entwickeln eine Leberzirrhose, die zum hepatozellulären Karzinom progredieren kann“, so **Prof. M. Trauner**, Medizinische Universität Wien. Die Leberzirrhose ist allerdings nicht zwingend Vorstufe eines HCC. Das Karzinom kann sich auch in präzirrhotischen Stadien entwickeln. Neu entdeckt als prognostisch relevanter Marker wurde eine Variante des PNPLA3-Gens, das für Adiponutrin kodiert. Eine Untersuchung von 100 Europäern mit NAFLD-assoziiertem HCC zeigte, dass der PNPLA3 rs738409 Genotyp das HCC-Risiko etwa verdoppelt. Mit der Bestimmung dieser Variante lassen sich möglicherweise Patienten mit erhöhtem Risiko identifizieren. Entscheidend ist dabei die Kombination mit anderen Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Diabetes und Zirrhose. Therapeutisch wird versucht, sich der NASH von metabolischer und hepatischer Seite zu nähern. So könnten Metformin sowie Statine Komplikationen der Zirrhose und so das Überleben von Patienten mit Zirrhose günstig beeinflussen. Ebenfalls eine Option ist der FXR-Agonist Obeticholsäure. Für Vitamin E ist die Evidenz dagegen schlecht.

---

**HBV-Infektion: Bei  
dekompensierter  
Leberzirrhose sind  
Nukleosidanaloga  
die Therapie der  
Wahl**

Bei kompensierter Zirrhose und nachweisbarer HBV-DNA sollte eine antivirale Therapie auch bei normalen Transaminasewerten in Betracht gezogen werden. Keinen Aufschub duldet sie, wenn die Leberzirrhose bereits dekompensiert ist, zitierte **Prof. R. Thimme**, Universitätsklinikum Freiburg, die Empfehlungen der EASL (European Association for the Study of the Liver). Denn das Risiko für ein HCC ist noch höher als bei kompensierter Zirrhose und deutlich höher als bei HBV-Infizierten ohne Leberzirrhose. Bei dekompensierter Leberzirrhose ist die antivirale Therapie mit einem der beiden Nukleosidanaloga Entecavir oder Tenofovir indiziert, mit gleichzeitiger engmaschiger Überwachung, um das HCC nicht zu übersehen. Bei Patienten mit kompensierter HBV-assoziiertes Zirrhose ist auch pegyliertes Interferon eine Option.

---

**Therapie der  
HCV-Infektion  
mit DAAs:  
bei Zirrhose so  
bald wie möglich  
behandeln**

Eine therapeutische Revolution hat sich in der Therapie der Hepatitis-C-Infektion ereignet. Die innovativen DAAs (direct-acting antivirals), wie Sofosbuvir, Daclatasvir und Simeprevir, die alle 2014 zugelassen wurden, machen eine Interferon-freie Therapie mit hohen SVR12-Raten möglich. Das gilt auch bei Zirrhose. **Prof. F. Zoulim**, Universitätsklinikum Lyon, empfahl, alle Patienten mit Zirrhose so bald wie möglich zu behandeln und dabei IFN-freie Regimes zu bevorzugen. Die Wahl des DAA richtet sich nach dem Genotyp und der Anamnese. So sollte Simeprevir nicht bei Patienten eingesetzt werden, die auf einen Proteaseinhibitor nicht angesprochen haben. Nach wie vor zu den Problempatienten gehören Patienten mit einer Genotyp-3-Infektion und Leberzirrhose sowie Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose.

---



**Wissenschaftliche Organisation:****Falk Symposium 194:**

**Prof. Dr. D. Häussinger**, Universitätsklinikum Düsseldorf  
**Prof. Dr. U. Beuers**, University of Amsterdam (Niederlande)  
**PD Dr. V. Keitel**, Universitätsklinikum Düsseldorf  
**Prof. Dr. M. Trauner**, Medizinische Universität Wien (Österreich)

**Falk Workshop:**

**Prof. Dr. A.L. Gerbes**, Universitätsklinikum München  
**Prof. Dr. H.W. Jaeschke**, University of Kansas, Kansas City (USA)

**Falk Symposium 195:**

**Prof. Dr. A.L. Gerbes**, Universitätsklinikum München  
**Prof. Dr. J. Bosch**, Hospital Clinic Barcelona (Spanien)  
**Prof. Dr. M. Pinzani**, Institute for Liver and Digestive Health, London (Großbritannien)  
**Prof. Dr. F. Wong**, University of Toronto (Kanada)

Die Informationen in diesem Newsletter sind ausschließlich für Ärzte und Apotheker bestimmt. Die Inhalte richten sich nach dem Stand der Wissenschaft. Informationen zu Anwendungsgebieten und Dosierung von Arzneimitteln entnehmen Sie bitte den aktuellen Fachinformationen.

**Herausgeber:****FALK FOUNDATION e.V.**

Leinenweberstr. 5  
79108 Freiburg  
Germany

Fax: 07 61 / 15 14-321

E-Mail: [literaturservice@falkfoundation.de](mailto:literaturservice@falkfoundation.de)

[www.falkfoundation.de](http://www.falkfoundation.de)

**Redaktion:**

Dr. Beate Fessler (Medizin-Journalistin)  
eickhoff kommunikation GmbH  
Probsteigasse 15  
50670 Köln  
Germany

# Falk Symposien, Workshops und Seminare

*Eine  
bewährte Brücke  
zwischen Medizin und Pharmazie*



Falk Seminar  
**XXII. Leipziger  
Gastroenterologisches Seminar**  
Leipzig  
9. – 10. Januar 2015



Falk Workshop  
**Viral Hepatitis – From Bench to Bedside**  
München  
29. – 30. Januar 2015



Falk Symposium 196  
**Critical Evaluation of Current Concepts  
and Moving to New Horizons in  
the Management of IBD**  
Frankfurt  
6. – 7. März 2015



Falk Symposium 197  
**Autoimmune Diseases of the Liver**  
Lissabon, Portugal  
8. – 9. Mai 2015



Falk Seminar  
**VIII. Lüneburger  
Gastroenterologisches Seminar**  
Lüneburg  
11. – 13. Juni 2015



Falk Seminar  
**CED kontrovers**  
Stuttgart  
4. Juli 2015



Falk Symposium 198  
**IBD: East Meets West**  
Shenzhen, P. R. China  
11. – 12. September 2015

## VIII. Falk Gastro-Konferenz

Freiburg  
14. – 17. Oktober 2015



Falk Symposium 199 (Part I)  
**Highlights from Hepatology 2015:  
From Chronic Hepatitis to  
Hepatocellular Carcinoma**  
14. – 15. Oktober 2015



Falk Symposium 200 (Part II)  
**Therapeutic Strategies in Diseases  
of the Digestive Tract –  
2015 and Beyond**  
16. – 17. Oktober 2015



Falk Workshop  
**Workshop on Gastrointestinal GVHD**  
Regensburg  
13. – 14. November 2015

FALK FOUNDATION e.V.



Leinenweberstr. 5  
79108 Freiburg  
Germany

Kongressabteilung  
Tel.: 0761/1514-0  
Fax: 0761/1514-359  
E-Mail: symposia@falkfoundation.de  
www.falkfoundation.de

# 2015