

SEMINAR

Cholestatischer Pruritus

Hepatisch bedingter Juckreiz kann schrecklich hartnäckig sein

A. E. Kremer, M. R. Kraus

Bei cholestatischen Lebererkrankungen tritt oft Juckreiz auf, insbesondere bei Störungen der Gallesekretion oder des Galleflusses. Bei stärkerer Intensität reduziert er die Lebensqualität drastisch. Gerade ein quälender nächtlicher Pruritus kann zu schweren Schlafstörungen mit depressiven Verstimmungen führen. Trotz neuerer Erkenntnisse in der Pathophysiologie kann in einigen Fällen medikamentös keine befriedigende Symptomlinderung erreicht werden.

— Pruritus ist eine typische Komplikation cholestatischer Lebererkrankungen [1,2] und häufig eines der ersten Zeichen in den frühen Stadien. Der Begriff „cholestatisch“ leitet sich aus dem Griechischen ab: „chole“ steht für die Galle, „stasis“ für Stau oder Stillstand. Die Schädigung kann intra- und/oder extrahepatisch lokalisiert sein.

Häufigkeit und Ausmaß des Juckreizes hängen neben noch ungeklärten Ursachen von der zugrunde liegenden Le-

bererkrankung ab (Tab. 1). So stellt Pruritus das krankheitsdefinierende Symptom bei der intrahepatischen Schwangerschaftscholestase dar [3]. Auch bei Patienten mit primär biliärer Cholangitis (PBC) und primär sklerosierender Cholangitis (PSC) ist Pruritus das am meisten beeinträchtigende Symptom, das bei bis zu 80% aller Patienten im Laufe der Erkrankung auftritt [4].

Bei Patienten mit extrahepatischer Cholestase tritt Pruritus insgesamt sel-



Dr. Dr. med.
Andreas E. Kremer
Medizinische Klinik 1 –
Friedrich-Alexander-
Universität
Erlangen-Nürnberg

MMW-Fortbildungsinitiative:
Gastroenterologie für den Hausarzt
Regelmäßiger Sonderteil der
MMW-Fortschritte der Medizin.



Herausgeber:
Gesellschaft für Gastroenterologie
in Bayern e. V.; Tassilostr. 2, D-85540 Haar
Tel.: 089/3265-3672
E-Mail: info@gfgb.org
Internet: www.gfgb.org

Redaktion:
Prof. Dr. med. W. Scheppach, Würzburg
Prof. Dr. med. R. M. Strauch, München
Prof. Dr. med. D. Strobel, Erlangen
Prof. Dr. med. H. S. Fießl, München

tener auf: bei nicht-neoplastischer Ursache in etwa 17% und bei tumorbedingter Cholestase in bis zu 45% der Fälle [5]. Auch bei nicht cholestatischen Erkrankungen wie der chronischen Hepatitis C oder der alkoholischen Hepatopathie kann Pruritus auftreten. Der Schweregrad korreliert nicht mit dem Ausmaß der Cholestase, sodass andere Faktoren pathophysiologisch eine symptombestimmende Rolle spielen müssen.

Klinische Symptome

Die maximale Intensität des Juckens wird von betroffenen Patienten häufig an den Extremitäten angegeben. Gerade Patienten mit PBC und PSC klagen über teils starken Pruritus an den Handinnenflächen und Fußsohlen. Bei längerem Bestehen des Pruritus ist dieser aber auch oft generalisiert. Wie bei vielen anderen mit chronischem Pruritus assoziierten Erkrankungen tritt die stärkste Ausprägung in den Abend- sowie frühen Nachtstunden auf.

Als Besonderheit des cholestatischen Pruritus gilt die Verschlimmerung des Juckens bei weiblichen Patienten vor der Menstruation, während einer Hormonersatztherapie und am Ende einer Schwangerschaft [4].

Tab. 1 Leber- und Gallenwegserkrankungen, die mit Pruritus assoziiert sein können

Intrahepatische Erkrankungen	Extrahepatische Erkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaftscholestase • medikamenteninduzierte Cholestase • alkoholische Hepatopathie • pädiatrische Cholestase-Syndrome (z. B. benigne wiederkehrende/progressive familiäre intrahepatische Cholestase [BRIC/PFIC], Alagille-Syndrom) • chronische Hepatitis C • small-duct primär sklerosierende Cholangitis (PSC) • primär biliäre Cholangitis (PBC) 	<ul style="list-style-type: none"> • primär/sekundär sklerosierende Cholangitis (PSC/SSC) • IgG4-assoziierte Cholangitis • biliäre Atresie • Gallengangssteine • benigne Gallengangsadenome • cholangiozelluläre Karzinome • hiläre Lymphadenopathie • Pankreaskopftumoren

Pathophysiologie

Die Mechanismen der Entwicklung eines cholestatischen Pruritus sind komplex, multifaktoriell und letztendlich noch unzureichend verstanden. Das derzeitige Erklärungsmodell geht davon aus, dass nicht allein die erhöhten Gallensalze für den Juckreiz verantwortlich sind. Vielmehr akkumulieren durch verminderte Gallesekretion bzw. -fluss sogenannte „Pruritogene“ im Plasma sowie in anderen Organen und Geweben und lösen neuronale Reaktionen im Rückenmarksniveau wie auch im zentralen Nervensystem (ZNS) aus. Derartige pruritogene Eigenschaften wurden Histamin, Substanz P, Gallensalzen, Progesteronmetaboliten und endogenen Opioiden wie Enkephalin zugeordnet. Die Studien dazu waren allerdings nicht konkludent [6-8].

Des Weiteren spielt der enterohepatische Kreislauf eine große Rolle, da die Unterbrechung dieses Kreislaufs z. B. durch nasobiliäre Drainage, Austauscherharze oder eine Hemmung der ilealen Gallensalz-Wiederaufnahme (ileal bile acid transporter, IBAT) den cholestatischen Pruritus teils deutlich verbessern kann. Neuere Studien konnten die Lysophosphatidsäure (LPA) als starken neuronalen Aktivator und potenzielles Pruritogen in der Cholestase identifizieren [9]. Das LPA-bildende Enzym Autotaxin war bei Patienten mit cholestatischem Pruritus deutlich erhöht und korrelierte mit dem Therapieansprechen, weshalb der ATX-LPA-Achse eine zentrale Rolle in der Pruritogenese zugesprochen wird [10].

Aktuelle Therapie

Die Behandlungsmöglichkeiten des cholestatischen Pruritus sind auf wenige medikamentöse sowie interventionelle Therapien beschränkt. **Tab. 2** fasst die leitlinienunterstützten Therapieempfehlungen der US-amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften, AASLD und EASL, zusammen [1, 11].

Primär sollten Therapieansätze auf die adäquate Behandlung der zugrunde liegenden Behandlung fokussieren, da sich hierdurch der Pruritus meist rasch zurückbildet. So lässt sich Pruritus auf-



Abb. 1 Kratzwunden als Konsequenz eines schweren Pruritus bei einer Patientin mit primär biliärer Cholangitis.



Abb. 2 Zustand nach erfolgreicher Therapie mit Bezafibrat.

grund einer extrahepatischen Obstruktion des Gallengangssystems effektiv mittels einer endoskopischen Dilatation, ggf. mit Stentimplantation, sowie einer transkutanen oder nasobiliären Drainage behandeln [12–14]. Pruritus aufgrund einer intrahepatischen Cholestase kann dagegen bei einigen Patienten eine große therapeutische Herausforderung darstellen.

Ursodesoxycholsäure (UDCA) stellt die Basistherapie bei einer Vielzahl cholestatischer Erkrankungen dar. Mit Ausnahme der Schwangerschaftscholestase sowie Cholestase-Syndromen bei Kindern verbessert UDCA aber nicht den Pruritus bei cholestatischen Lebererkrankungen [15, 16].

Das Austauscherharz Colestyramin, welches potenzielle „Pruritogene“ durch Bindung im Darmlumen aus dem enterohepatischen Kreislauf entfernt, stellt in Dosierungen von 4–16 g/d aktuell die erste Wahl der Behandlung des Pruritus dar. Zu beachten sind insbesondere der Abstand von mindestens vier Stunden zur Einnahme anderer Medikamente.

Wegen möglicher Nebenwirkungen wie Meteorismus, Diarrhö und Bauchschmerzen ist die Medikamentenadhärenz häufig gering. Eine bessere Verträglichkeit bietet Colesevelam (Cholestagel®) bei gleichzeitig stärkerer Bindung der Gallensalze im Darmlumen; allerdings war der Nutzen auf die Juckreizintensität in einer randomisierten Studie nicht besser als in der Placebokontrolle [17]. Obwohl es sein könnte, dass Colestyramin die Pruritogene im Darmlumen effizienter bindet als Colesevelam, stellt diese Studie Austauscherharze als erste Wahl zur Behandlung des cholestatischen Pruritus infrage [18].

Rifampicin stellt die zweite therapeutische Option beim cholestatischen Pruritus dar. Vier placebokontrollierte, randomisierte Studien haben gezeigt, dass sich unter einer Dosierung von 300–600 mg/d der Pruritus deutlich besserte. Bei bis zu 12% der behandelten Patienten kommt es allerdings zu einer Leberschädigung mit Transaminasenerhöhung. Daher müssen die Leberwerte regelmäßig kontrolliert werden. Daneben kön-

Tab. 2 **Empfehlungen für die Behandlung des cholestatischen Pruritus [1]**

	Medikament	Dosierung	Interaktionen/Hinweise
1. Wahl	Colestyramin	4–16 g/d p. o.	4 Stunden Abstand zur Einnahme anderer Medikamente, da deren enterale Aufnahme gehemmt wird
2. Wahl	Rifampicin	300–600 mg/d p. o.	Enzyminduktion in der Leber; veränderter Metabolismus anderer Medikamente; Hepatotoxizität
3. Wahl	Naltrexon	50 mg/d p. o.	einschleichende Dosierung, da entzugsähnliche Symptomatik möglich ist
4. Wahl	Sertralin	100 mg/d p. o.	Interaktion mit anderen Medikamenten möglich
5. Wahl	experimentelle Behandlungen / Studien		Durchführung nur an spezialisierten Zentren empfohlen

Nur Colestyramin ist für die Behandlung des cholestatischen Pruritus zugelassen; alle anderen Medikamente fallen unter den Off-Label-Use.

Med. n. [1]

nen gastrointestinale Nebenwirkungen die Anwendung limitieren [19].

Als dritte Wahl steht der μ -Opioid-Antagonist Naltrexon zur Verfügung. Der klinische Nutzen ist – wie durch kleine randomisierte, placebokontrollierte Studien gezeigt wurde – eher moderat. Zu Therapiebeginn kann bei manchen Patienten ein schweres opioidentzugsähnliches Syndrom auftreten, weshalb initial eine niedrige Dosis von 12,5 mg/d empfohlen wird, die bei guter Verträglichkeit alle 3 Tage verdoppelt werden kann, bis 50 mg/d erreicht sind. Die Kontraindikationen für Opioidantagonisten sind zu beachten [19].

Der selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Sertralin verbesserte in Dosierungen um 75–100 mg/d in einer Crossover-Studie leicht den Pruritus gegenüber der Placebokontrolle [20].

Aus klinischer Erfahrung zeigen Colestyramin und Rifampicin die besten therapeutischen Effekte, weshalb eine volle Dosierung dieser Substanzen angestrebt werden sollte. Dennoch ist bei vielen Patienten mit stärkerer Juckreizintensität eine dauerhafte Symptombesserung in der Praxis nicht zu erreichen. Sollten die genannten medikamentöse Therapien keinen oder nur einen unzureichenden Effekt aufzeigen, könnten experimentelle Verfahren wie nasobiliäre Drainage, Albumindialyse (MARS®, Prometheus®), Plasmapherese/-separation, UV-Lichttherapie oder biliäre

Diversion in spezialisierten Zentren durchgeführt werden [18]. In sehr seltenen Fällen kann schwerster, therapierefraktärer Pruritus eine Indikation zur Lebertransplantation darstellen.

Zukünftige Therapieoptionen

Neben den bisher etablierten empirischen Therapien werden aktuell weitere Medikamente in klinischen Studien auf ihre antipruritischen Eigenschaften untersucht. So konnten die Fibrate Bezafibrat und Fenofibrat in einigen kleinen Fallserien bei Patienten mit PBC vielversprechende Effekte aufzeigen [21] (Abb. 1, 2). Diese Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor(PPAR)-Agonisten werden aktuell in placebokontrollierten, randomisierten Studien untersucht.

Neben μ -Opioid-Rezeptor-Antagonisten weisen auch κ -Opioid-Rezeptor-Agonisten antipruritische Eigenschaften auf. Dies wurde vor allem bei Patienten mit urämischem Pruritus in randomisierten, placebokontrollierten Studien gezeigt [22]. So wurde der κ -Opioid-Rezeptor-Agonist Nalfurafine in Japan vor einigen Jahren zur Behandlung des urämischen Pruritus und 2015 auch zur Therapie des cholestatischen Pruritus zugelassen. Klinische Studiendaten zur Behandlung des cholestatischen Pruritus wurden hierzu allerdings bisher nicht veröffentlicht.

Der enterohepatische Kreislauf kann durch die neu entwickelten IBAT-Inhi-

bitoren unterbrochen werden. Aktuell werden drei chemisch deutlich unterschiedliche Wirkstoffe in klinischen Studien getestet. Erste Daten zu Maralixibat wurden auf dem diesjährigen internationalen Leberkongress (EASL) veröffentlicht und zeigten einen deutlichen Abfall der Juckreizintensität, der sich allerdings nicht signifikant vom Effekt der Placebokontrolle unterschied (Mayo et al. EASL 2016, PS121). Es bleibt abzuwarten, ob die anderen beiden Inhibitoren signifikantere Ergebnisse liefern.

Zukünftige Therapieoptionen könnten auch LPA-Rezeptor-Antagonisten oder Autotaxin-Inhibitoren darstellen, die sich aktuell in präklinischen und Phase-I-Studien befinden.

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

1. Chronischer Pruritus, definiert als Hautjucken über einen Zeitraum von mehr als sechs Wochen, ist ein ernstzunehmendes, häufiges Symptom hepatobiliärer Erkrankungen.
2. Er kann die Lebensqualität der Patienten drastisch mindern und sollte soweit möglich ursächlich wie symptomatisch behandelt werden.
3. Colestyramin und Rifampicin sind am effektivsten, Naltrexon und Sertalin sind weitere Optionen.
4. Bei therapierefraktärem Pruritus sollten Patienten für experimentelle invasive Verfahren oder aktuelle Studien an spezialisierte Zentren überwiesen werden.

- Literatur: springermedizin.de/mmw
- Title and Keywords: Management of pruritus in patients with cholestatic liver disease
Cholestasis / itch / liver / bile salt / pruritus
- Für die Verfasser:
Dr. Dr. med. Andreas E. Kremer
Medizinische Klinik 1 – Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie & Endokrinologie
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Ulmenweg 18, D-91054 Erlangen
E-Mail: andreas.kremer@uk-erlangen.de

Literatur

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009;51:237–67
2. Yosipovitch G, Bernhard JD. Clinical practice. Chronic pruritus. *N Engl J Med.* 2013;368:1625–34
3. Geenes V, Chappell LC, Seed PT et al. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology.* 2014;59:1482–91
4. Kremer AE, Oude Elferink RP, Beuers U. Pathophysiology and current management of pruritus in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011;35:89–97
5. McPhedran NT, Henderson RD. Pruritus and Jaundice. *Can Med Assoc J.* 1965;92:1258–60
5. Jones EA, Bergasa NV. Evolving concepts of the pathogenesis and treatment of the pruritus of cholestasis. *Can J Gastroenterol.* 2000;14:33–40
7. Kremer AE, Beuers U, Oude-Elferink RP, Pusch T. Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. *Drugs.* 2008;68:2163–82
8. Abu-Hayyeh S, Ovadia C, Lieu T et al. Prognostic and mechanistic potential of progesterone sulfates in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum. *Hepatology.* 2016;63:1287–98
9. Kremer AE, Martens JJ, Kulik W et al. Lyso-phosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. *Gastroenterology.* 2010;139:1008–18
10. Kremer AE, van Dijk R, Leckie P et al. Serum autotaxin is increased in pruritus of cholestasis, but not of other origin, and responds to therapeutic interventions. *Hepatology.* 2012;56:1391–400
11. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2009;50:291–308
12. Stapelbroek JM, van Erpecum KJ, Klomp LW et al. Nasobiliary drainage induces long-lasting remission in benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Hepatology.* 2006;43:51–3
13. Beuers U, Gerken G, Pusch T. Biliary drainage transiently relieves intractable pruritus in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2006;44:280–1
14. Hegade VS, Krawczyk M, Kremer AE et al. The safety and efficacy of nasobiliary drainage in the treatment of refractory cholestatic pruritus: a multicentre European study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:294–302
15. Cies JJ, Giamalis JN. Treatment of cholestatic pruritus in children. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64:1157–62
16. Gong Y, Huang Z, Christensen E, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials using Bayesian approach as sensitivity analyses. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1799–807
17. Kuiper EM, van Erpecum KJ, Beuers U et al. The potent bile acid sequestrant colesevelam is not effective in cholestatic pruritus: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology.* 2010;52:1334–40
18. Beuers U, Kremer AE, Bolier R, Elferink RP. Pruritus in cholestasis: facts and fiction. *Hepatology.* 2014;60:399–407
19. Tandon P, Rowe BH, Vandermeer B, Bain VG. The efficacy and safety of bile Acid binding agents, opioid antagonists, or rifampin in the treatment of cholestasis-associated pruritus. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1528–36.
20. Mayo MJ, Handem I, Saldana S et al. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology.* 2007;45:666–74
21. Lens S, Leoz M, Nazal L et al. Bezafibrate normalizes alkaline phosphatase in primary biliary cirrhosis patients with incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Liver Int.* 2014;34:197–203
22. Kumagai H, Ebata T, Takamori K et al. Effect of a novel kappa-receptor agonist, nalfurafine hydrochloride, on severe itch in 337 haemodialysis patients: a Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:1251–7