

# Update hepatischer Juckreiz: Pathophysiologie und Therapie

Priv. Doz. Dr. Dr. Andreas E. Kremer

Pruritus („Juckreiz“) ist ein quälendes Symptom zahlreicher systemischer Erkrankungen<sup>1</sup>. Etwa jeder fünfte Patient mit generalisiertem Pruritus leidet an einer Systemerkrankung. Chronische Niereninsuffizienz, hepatobiliäre und hämatologische Erkrankungen stellen neben Medikamentennebenwirkungen die häufigsten Ursachen für chronischen Pruritus dar<sup>2</sup>. Bei Patienten mit hepatobiliären Erkrankungen tritt der hepatische Pruritus insbesondere bei Störungen der Gallensekretion bzw. des Gallenflusses auf. Dabei kann der Pruritus milde und tolerabel sein, bei stärkerer Intensität aber die Lebensqualität drastisch reduzieren. Insbesondere quälender nächtlicher Pruritus kann zu schweren Schlafstörungen mit ausgeprägter Müdigkeit, Abgeschlagenheit und depressiven Verstimmungen führen. Trotz neuerer Erkenntnisse in der Pathophysiologie des hepatischen Pruritus, wird medikamentös in einigen Fällen keine befriedigende Symptomlinderung erreicht.

## Häufigkeit und zugrundeliegende Ursachen des hepatischen Pruritus

Die Häufigkeit und das Ausmaß des hepatischen Pruritus hängen neben noch nicht geklärten Ursachen von der zugrundeliegenden Lebererkrankung ab (siehe Abbildung 1). So stellt Pruritus das krankheitsdefinierende Symptom bei der intrahepatischen Schwangerschaftscholestase dar. Auch bei Patienten mit Primär Biliärer Cholangitis (PBC) und Primär bzw. Sekundär Sklerosierender Cholangitis (PSC/SSC) tritt Pruritus in bis zu 80% aller Patienten während des Krankheitsverlaufs

auf. In einer großen deutschen PBC-Kohorte von rund 600 Patienten betrug die Pruritusprävalenz 56%, wobei zwei Drittel seit vielen Jahren an diesem Symptom litten<sup>3</sup>.

Bei Patienten mit extrahepatischer Cholestase tritt Pruritus insgesamt seltener auf, bei benignen Ursachen in etwa 17% und bei malignen Auslösern in bis zu 45%. Auch bei nicht cholestatischen Erkrankungen wie der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion, (nicht-)alkoholischen Hepatopathie oder Leberzirrhose kann Pruritus auftreten.

## Klinische Symptome des cholestatischen Pruritus

Die maximale Intensität des Juckens wird von betroffenen Patienten häufig an den Extremitäten angegeben, insbesondere klagen Patienten mit PBC und PSC/SSC 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 hepatischen Pruritus gilt die Verschlimmerung des Juckens bei weiblichen Patienten prämenstruell, durch Hormonersatztherapien und am Ende der Schwangerschaft. Hepatischer Pruritus ist unabhängig vom Ausmaß der Cholestase, häufig tritt dieser bereits in frühen Krankheitsstadien auf, in denen andere Zeichen einer chronischen Lebererkrankung noch nicht ausgeprägt sind.

## Pathophysiologie des hepatischen Pruritus

Die molekularen Mechanismen des hepatischen Pruritus sind komplex, multifaktoriell und letztendlich noch unzureichend verstanden. Man vermutet, dass aufgrund einer verminderten Gallensekretion bzw. eines verminderten Gallenflusses sogenannte „Pruritogene“ im Plasma sowie anderen Organen und Geweben akkumulieren und neuronale Reaktionen im Rückenmarksniveau wie auch im ZNS auslösen. Histamin, Substanz P, Gallensalzen, Progesteronmetaboliten und endogenen Opioiden wie Enkephalin wurden solche pruritogene Eigenschaften zugeordnet, die Studien dazu waren allerdings nicht konklusiv beweisend<sup>4</sup>. Neuere Studien konnten die Lysophosphatidsäure (LPA) als starken neuronalen Aktivator und potenzielles Pruritogen in der Cholestase identifizieren<sup>5</sup>. Das LPA-bildende Enzym Autotaxin war in Patienten mit hepatischem Pruritus deutlich erhöht und korrelierte mit dem Therapieansprechen, weshalb der ATX-LPA-Achse eine zentrale Rolle in der Pruritogenese zugesprochen wird<sup>6</sup>. Des Weiteren spielt der enterohepatische Kreislauf eine große Rolle, da die Unterbrechung dieses Kreislaufs

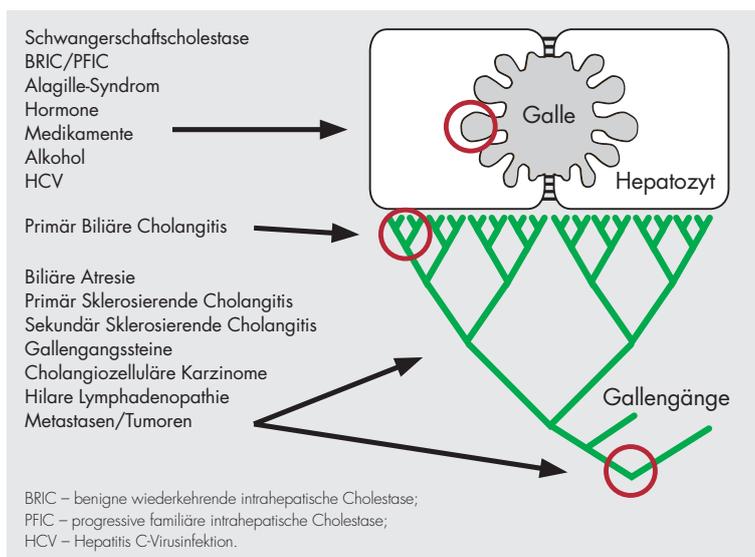


Abbildung 1: Hepatobiliäre Erkrankungen, die mit Pruritus assoziiert sein können (modifiziert aus Kremer et al., Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. Drugs 2008; Vol. 68 (15): 2164. mit freundlicher Genehmigung durch Adis® (Adis Data Information BV 2008. All rights reserved))<sup>9</sup>.

	Medikament	Dosierung <sup>1</sup>	Interaktionen/Vorsichtsmaßnahmen
1. Wahl	Colestyramin <sup>2</sup>	4-16 g/Tag	Hemmung der intestinalen Resorption; 4-stündiger Abstand zur Einnahme anderer Medikamente
2. Wahl	Rifampicin	150-600 mg/Tag	Enzyminduktion in der Leber; veränderter Metabolismus anderer Medikamente; Hepatotoxizität
3. Wahl	Bezafibrat	200-400 mg/Tag	Nephro- und Hepatotoxizität; Myopathie und Rhabdomyolyse
4. Wahl	Naltrexon	25-50 mg/Tag	Entzugsähnliche Symptomatik; einschleichende Dosierung
5. Wahl	Sertralin	75-100 mg/Tag	Interaktion mit anderen Medikamenten durch Plasmabindung und hepatische Enzymhemmung; Dosiskontrolle
6. Wahl	Experimentelle Behandlungen Klinische Studien		Durchführung nur in spezialisierten Zentren empfohlen

<sup>1</sup> Orale Erhaltungsdosis, ggf. einschleichende Dosierung

<sup>2</sup> Einziges In-Label-Medikament; alle anderen Substanzen stellen eine Off-Label-Anwendung dar.

Tabelle 1: Aktuelle Therapieempfehlungen zur Behandlung des cholestatischen Pruritus.

z. B. durch nasobiliäre Drainage, Austauscherharze oder ileale Gallensalz-Wiederaufnahme (ileal bile acid transporter, IBAT)-Blocker, den hepatischen Pruritus teils deutlich verbessern kann. Kürzlich konnte MRGX4, ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor als möglicher Bilirubin- und Gallensalzrezeptor identifiziert werden, der im Mausmodell mit Überexpression des Rezeptors in sensorischen Nervenfasern zu Kratzverhalten führte<sup>7</sup>. Vergleichbare Daten wurden auch von unserer Gruppe beschrieben und bestimmte MRGX4-aktivierende Subspezies an Gallensalzen lösen auch beim Menschen Juckreiz aus [Wolf et al., AASLD 2019].

### Aktuelle Therapie des cholestatischen Pruritus

Die Behandlungsmöglichkeiten des hepatischen Pruritus sind auf wenige medikamentöse sowie interventionelle Therapien beschränkt (siehe Tabelle 1). Primär sollten Therapieansätze auf die adäquate Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung fokussieren, da sich hierdurch der Pruritus meist rasch zurückbildet. So lässt sich Pruritus aufgrund einer extrahepatischen Obstruktion des Gallengangsystems effektiv mittels einer endoskopischen Dilatation, gegebenenfalls mit Stentimplantation, transkutanen oder nasobiliären Drainage behandeln. Pruritus aufgrund einer intrahepatischen Cholestase kann dagegen in einigen Patienten eine große therapeutische Herausforderung darstellen.

Ursodeoxycholsäure (UDCA) stellt die Basistherapie bei einer Vielzahl cholestatischer Erkrankungen dar. Mit Ausnahme der Schwangerschaftscholestase sowie Cholestase-Syndromen bei Kindern verbessert UDCA nicht den Pruritus bei cholestatischen Lebererkrankungen.

Antihistaminika sind – außer bei der Urtikaria – ineffektiv, wenngleich sie in der klinischen Routine noch häufig verschrieben werden<sup>8</sup>. Zusätzlich können vor allem Antihistaminika der ersten Generation aufgrund ihrer sedierenden Eigenschaften eine bestehende Fatigue-Symptomatik verschlechtern.

Das Austauscherharz Colestyramin, welches potentielle „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. Es ist das einzig zugelassene Medikament zur Behandlung des hepatischen Pruritus, wenngleich die Datenlage und klinische Effektivität sehr gering ist. Zu beachten ist insbesondere der Abstand von mindestens vier Stunden zur Einnahme anderer Medikamente. Wegen möglicher Nebenwirkungen wie Meteorismus, Diarrhöen 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<sup>9</sup>. 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 in Frage.

Rifampicin ist die zweite, aber therapeutisch effektivste Option bei hepatischem Pruritus. Wenngleich im Label unter anderem Kontraindikationen für obstruktive Gallengangserkrankungen und dekompensierte Leberzirrhose bestehen, stellt Rifampicin das effektivste anti-pruritische Medikament dar. Vier Placebo-kontrollierte, randomisierte Studien haben gezeigt, dass sich unter einer Dosierung von 150-600 mg/Tag der Pruritus deutlich besserte, häufig reichen bereits 150 mg/Tag. Die Rate an Patienten mit Hepatotoxizität ist mit bis zu 5% der behandelten Patienten geringer als in der Vergangenheit diskutiert<sup>10</sup>, dennoch sollten die Transaminasen nach 2, 6 und 12 Wochen sowie Dosisänderungen kontrolliert werden. Gastrointestinale Nebenwirkungen oder Medikamenteninteraktionen können die Anwendung limitieren<sup>11</sup>.

Bezafibrat hat in retrospektiven Untersuchungen von PBC-Patienten einen deutlichen anti-pruritischen Effekt gezeigt<sup>12</sup>. In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie (BEZURSO-Trial) wurde Pruritus als sekundäres Therapieziel analysiert. Dabei zeigte sich eine Juck-

reizreduktion um 75%, wenngleich die Intensität auf einer numerischen Ratingskala im Mittel nur bei 1 lag und damit auf einem klinisch nicht relevanten Schweregrad<sup>13</sup>. Die aktuell laufende FITCH-Studie untersucht den Effekt von Bezafibrat gegenüber Placebo bei PBC- und PSC-Patienten mit moderatem bis schwerem Pruritus (NCT02701166). Es sei angemerkt, dass im Label von Bezafibrat allgemeine Kontraindikationen wie der Einsatz bei Leber- und Gallenwegserkrankungen sowie dekompensierte Leberzirrhose bestehen. Dennoch kann aufgrund der publizierten Daten und guter klinischer Erfahrung bereits aktuell Bezafibrat als Drittlinientherapie zur Behandlung des hepatischen Pruritus empfohlen werden.

Als vierte Wahl steht der  $\mu$ -Opioid-Antagonist Naltrexon zur Verfügung. Der klinische Nutzen ist – wie auch durch kleine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien gezeigt wurde – eher moderat. Zu Therapiebeginn kann bei manchen Patienten ein schwerwiegendes opioidenzugsähnliches Syndrom auftreten, weshalb initial eine niedrige Dosis von 12,5 mg/d mit Verdoppelung der Dosierung alle drei Tage bei guter Verträglichkeit auf 50 mg/d empfohlen wird. Kontraindikationen für Opioid-Antagonisten sind zu beachten<sup>11</sup>.

Der selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer Sertralin verbesserte in Dosierungen um 75-100 mg/d in einer Cross-over-Studie leicht den Pruritus gegenüber der Placebo-Kontrolle<sup>14</sup>.

Aus klinischer Erfahrung zeigen Rifampicin und Bezafibrat die besten therapeutischen Effekte. Dennoch ist in vielen Patienten mit stärkerer Juckreizintensität eine dauerhafte Symptombesserung in der Praxis oftmals begrenzt. Sollten oben genannte 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<sup>15</sup>. In sehr seltenen Fällen kann schwerster, therapieresistenter Pruritus eine Indikation zur Lebertransplantation darstellen.

### Zukünftige Therapieoptionen des cholestatischen Pruritus

Neben den bisher etablierten empirischen Therapien werden aktuell weitere Medikamente in klinischen Studien auf ihre Juckreiz-lindernden Eigenschaften untersucht. Neben  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Antagonisten weisen auch  $\kappa$ -Opioid-Rezeptor-Agonisten antipruritische

Eigenschaften auf. Dies wurde vor allem bei Patienten mit urämischem Pruritus in randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien gezeigt. So ist der  $\kappa$ -Opioid-Rezeptor-Agonist Nalfurafin in Japan seit einigen Jahren zur Behandlung des urämischen Pruritus und seit 2015 auch zur Therapie des hepatischen Pruritus zugelassen. In der Zulassungsstudie an 318 Patienten zeigten Nalfurafin-Dosierungen von 2.5  $\mu$ g und 5  $\mu$ g/Tag gegenüber Placebo zwar einen statistischen, aber klinisch nur marginalen Benefit nach 4 und 12 Wochen. Nalfurafin ist in Europa und den USA nicht erhältlich.

Der enterohepatische Kreislauf kann durch die neu entwickelten Inhibitoren des ilealen Gallensalz-Transporters (IBAT) unterbrochen werden. Aktuell werden drei IBAT-Inhibitoren in klinischen Studien getestet. Limerixibat (= GSK 2330672) zeigte einen deutlichen Benefit gegenüber Placebo nach 14 Tagen in einer Cross-over-Studie<sup>16</sup>. Die laufende Phase 3-Studie (GLIMMER) untersucht die Langzeit-Effektivität und Sicherheit in PBC-Patienten (NCT02966834). Maralixibat (= Lopixibat, LUM 001, SHP-625) war im CLARITY-Trial dagegen nicht effektiver als Placebo<sup>17</sup>, wird aber in weiteren Studien untersucht. Odevixibat (= A4250) wurde in einer Open-Label Phase 2a-Studie an neun PBC-Patienten untersucht, wobei fünf Patienten aufgrund von intestinalen Nebenwirkungen wie chologene Diarrhö frühzeitig die Studie abbrachen<sup>18</sup>. Die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien resultieren möglicherweise aus den verschiedenen Studiendesigns, der Effektivität der Studienmedikation und fehlenden Standardisierung der gewählten Messvariablen für chronischen Pruritus.

Zukünftige Therapieoptionen könnten auch LPA-Rezeptor-Antagonisten, Autotaxin- oder MRGX4-Inhibitoren darstellen, die sich aktuell in präklinischen und Phase 1-Studien befinden.

### Literatur

1. G. Yosipovitch et al. *N Engl J Med* 368, 1625-1634 (2013).
2. A. E. Kremer et al. *Biochimica et biophysica acta* 1842, 869-892 (2014).
3. S. Hönig et al. *Journal of hepatology*. (2018), vol. 68, pp. S216.
4. U. Beuers et al. *Hepatology* 60, 399-407 (2014).
5. A. E. Kremer et al. *Gastroenterology* 139, 1008-1018 (2010).
6. A. E. Kremer et al. *Hepatology* 56, 1391-1400 (2012).
7. J. Meixiong et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*, (2019).
8. S. Stander et al. *J Dtsch Dermatol Ges* 15, 860-872 (2017).
9. E. M. Kuiper et al. *Hepatology* 52, 1334-1340 (2010).
10. G. J. Webb et al. *Aliment Pharmacol Ther* 47, 1213-1219 (2018).
11. P. Tandon et al. *Am J Gastroenterol.* 102, 1528-1536. Epub 2007 Mar 1531. (2007).
12. A. Reig et al. *Am J Gastroenterol* 113, 49-55 (2018).
13. C. Corpechot et al. *N Engl J Med* 378, 2171-2181 (2018).
14. M. J. Mayo et al. *Hepatology*. 45, 666-674. (2007).
15. M. M. Dull et al. *Dermatol Clin* 36, 293-300 (2018).
16. V. S. Hegade et al. *Lancet* 389, 1114-1123 (2017).
17. M. J. Mayo, et al. *Hepatology communications* 3, 365-381 (2019).
18. S. Al-Dury et al. *Sci Rep* 8, 6658 (2018).
19. A. E. Kremer et al. *Drugs* 68, 2163-2182 (2008).



**Priv. Doz. Dr. Dr. Andreas E. Kremer,  
MHBA**

Andreas.Kremer@uk-erlangen.de  
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg