

Gallensäuren wurden bisher ausschließlich zur Behandlung von Gallensteinen eingesetzt. In den letzten Jahren ergaben sich aber neue Indikationen. So wurden Gallensäuren erfolgreich bei dyspeptischen Beschwerden verabreicht und neuerdings auch bei chronischen, biliären Leberkrankheiten, für die es bisher noch keine Behandlung gegeben hat.

Aktuelle Aspekte der Therapie mit Gallensäuren

Ulrich Leuschner

Seit über 2000 Jahren werden Gallensäuren zur Behandlung des Gallensteinleidens und von Leberkrankheiten eingesetzt. Die Wirkung des in Griechenland verwendeten Gänsekotes (Chenos: die Gans) beruhte möglicherweise auf dem Vorkommen von Chenodesoxycholsäure (CDC), die Wirkung des im alten China verabreichten Bärenstuhls (Ursus: der Bär) auf seinem Gehalt an Ursodesoxycholsäure (UDC). In gereinigter Form wird CDC seit 1972 und UDC seit 1973 zur Auflösung von Cholesteringallenblasensteinen eingesetzt. Seit 1979 werden Gallensäuren zur Behandlung sogenannter dyspeptischer Beschwerden verabreicht, ab 1981 auch bei bestimmten Leberkrankheiten.

Gallensäuren bestehen aus einem Stearinringsystem und bis zu drei Hydroxylgruppen (an C₃, C₇, C₁₂) sowie einer Karboxylseitenkette. Mit dieser Seitenkette können die Gallensäuren säureamidartig mit Glycin oder Taurin verbunden sein. Gallensäuren werden in der Leber aus Cholesterin gebildet, im Gegensatz zu ihm sind sie amphipatisch, das heißt, sie können in der wäßrigen Galle ausgeschieden werden. Über 90 Prozent werden im unteren Dünndarm, ein kleiner Teil nach bakterieller Umwandlung im oberen Dickdarm rückresorbiert und zur Leber zurücktransportiert (sogenannter enterohepatischer Kreislauf). Die wichtigsten biliären Gallensäuren beim Menschen sind die Chol-

säure und die Chenodesoxycholsäure, die jeweils etwa 40 Prozent aller Gallensäuren ausmachen. Ursodesoxycholsäure macht unter physiologischen Bedingungen nur zwei bis fünf Prozent der biliären Gallensäuren aus. Von allen beim Menschen vorkommenden Gallensäuren und ihren Metaboliten sind nur die primäre Chenodesoxycholsäure und die tertiäre Ursodesoxycholsäure therapeutisch verwendbar.

Gallensäuren-Therapie

1. Gallensteinauflösung

CDC und UDC können jeweils als Monotherapie, als Kombinationsbehandlung oder in Form eines Mischpräparates mit Terpenen zur Auflösung von Cholesterinsteinen eingesetzt werden (Tabelle 1). CDC hemmt das hepatische Schlüsselenzym der Cholesterinsynthese (HMG-CoA-Reduktase) und bildet mit Phospholipiden gemischte Mizellen. Die Enzymhemmung führt zu einer verminderten Sekretion von Cholesterin in die Galle, die Bildung von Mizellen, in die wasserunlösliches Cholesterin eingebaut werden kann, zum Abtransport des wasserunlöslichen Cholesterin aus der Galleflüs-

sigkeit und schließlich aus den Gallensteinen. Die Konkremente lösen sich auf. UDC ist ein schlechter Mizellenbildner und hat keinen oder nur einen geringen Einfluß auf die hepatische Cholesterinsynthese. UDC bildet in der Galle aber sogenannte Flüssigkristalle, was ebenfalls zum Abtransport des wasserunlöslichen Cholesterins führt, und hemmt die Cholesterinresorption im Darm. CDC und UDC lösen Gallensteine auf, ihr Wirkmechanismus ist aber verschieden.

Die orale Litholyse ist nur bei Cholesteringallenblasensteinen indiziert (Tabelle 2). Wird das Gallensteinleiden frühzeitig diagnostiziert, so sind fast 60 Prozent der Patienten für die orale Litholyse geeignet, bei später Diagnose, das heißt langem Krankheitsverlauf, kommen wegen zahlreicher Kontraindikationen nur noch zehn bis 20 Prozent für die chemische Therapie in Frage.

Bei fast 600 in unserer Klinik mit CDC, UDC oder einem UDC-Terpen-Mischpräparat behandelten Patienten betrug die durchschnittliche Auflösungsrate bei einer mittleren Behandlungszeit von 1,7 Jahren (sechs bis 27 Monate) 60 Prozent. Wie englische und italienische Studien gezeigt haben, hängt der Therapieerfolg von der Steinzahl und -größe ab. Steine über 1,5 cm lösen sich langsamer und seltener auf (1).

Unter CDC kommt es bei etwa 30 Prozent der Patienten zu passageren Durchfällen und Transaminasenanstiegen, UDC führt bei etwa

Zentrum der Inneren Medizin
(Professor Dr. med. Ulrich Leuschner)
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

zehn Prozent der Fälle zur Steinveralkung, was die Auflösung beendet. Die Kombinationstherapie (siehe Tabelle 1) mit UDC/CDC in jeweils halber Dosis verbessert wegen des unterschiedlichen Wirkmechanismus der beiden Gallensäuren nicht nur die Auflösungsgeschwindigkeit innerhalb der ersten sechs Monate, sondern scheint die genannten Nebenwirkungen der oralen Litholyse zu beseitigen (2).

Da nach Absetzen der oralen Therapie die die Steinentwicklung begünstigenden Faktoren wieder wirksam werden, kommt es bei jährlich zehn Prozent der erfolgreich behandelten Patienten zu Rezidiven, nach vier bis fünf Jahren (Rezidivrate 40 bis 50 Prozent) steigt die Zahl aber nicht weiter an. Die Frage einer Rezidivprophylaxe ist noch ungeklärt, wir selbst verhalten uns abwartend.

Nach Einführung der extrakorporalen Schockwellenlithotripsie (ESWL) (3) und der direkten Gallensteinauflösung mit Methyl-tert-Butyl-Äther (MTBE) (4) wird UDC allein

1. Nur wenig Beschwerden
2. Cholesterinsteine der Gallenblase
3. Max. Steindurchmesser 1,5 cm
4. Unverkalkte Steine
5. Gallenblase zu max. 50 Prozent mit Steinen gefüllt
6. Gallengänge durchgängig
7. Funktionierende Gallenblase
8. Keine akute/chronische Hepatitis oder Leberzirrhose
9. Keine chronischen Durchfallkrankheiten
10. Kein akutes Ulcus ventriculi oder duodeni
11. Keine Gravidität

1. Monotherapie	
Chenodesoxycholsäure (z. B. Chenofalk®):	15 mg/kg/Tag
Ursodesoxycholsäure (z. B. Cholit-Ursan®, Ursofalk®, Ursochol-150®):	10 mg/kg/Tag
2. Kombinationstherapie	
Ursodesoxy-/Chenodesoxycholsäure (z. B. Ursofalk/Chenofalk®):	in jeweils halber Dosis
oder:	unter 80 kg KG 2 Kapseln UDC und 2 Kapseln CDC/Tag
	über 80 kg KG 3 Kapseln UDC und 3 Kapseln CDC/Tag
3. Mischpräparate (UDC 100 mg und Terpen 100 mg täglich)*	
* Wirkung durch mehrere offene und eine Doppelblindstudie nachgewiesen; Präparat im Handel aber nicht erhältlich	

oder in Kombination mit CDC auch zur Nachbehandlung eingesetzt. Bei der ESWL dient die orale Litholyse der Beseitigung der Steintrümmer, bei der MTBE-Therapie soll sie die Ausfällung von Cholesterin an verbliebenem Schleim und an Pigmentkrümeln verhindern. Die orale Litholyse nach ESWL kann bis zu zwei Jahren, nach der MTBE-Therapie bis zu drei Monaten erforderlich sein.

Kostenanalysen der oralen Gallensteintherapie können auf zwei Arten durchgeführt werden. Einmal kann man die Kosten der Vordiagnostik, der Therapie und der Nachbeobachtung ermitteln. Zum anderen kann man die Kosten für einen exakt definierten Patienten errechnen, wobei in die Kostenanalyse auch solche Ausgaben eingehen, die zum Beispiel durch einen Therapiemißerfolg, eine anschließend notwendig gewordene Cholezystektomie und eine möglicherweise aufgetretene Komplikation entstanden sind. Diese Art der Berechnung kommt zu einem Betrag, der für einen Gallensteinpatienten aufzubringen ist, wenn das ganze Spektrum einer Krankheit (zum Beispiel Arbeitsausfall, Nachoperationen, Renten, Todesfälle, konservative Nachbehandlungen, Folgediagnostik usw.) berücksichtigt werden. Beide Berechnungsarten zeigen, daß die orale Gallensäuretherapie nicht teurer ist als die Operation (Tabelle 4).

2. Die Therapie dyspeptischer Beschwerden

Der Begriff „dyspeptische Beschwerden“ ist nicht exakt definiert. In der Literatur wird zwischen dyspeptischen Beschwerden mit und ohne Gallenkrankheiten unterschieden. Bei der Behandlung von Gallensteinpatienten mit CDC und UDC fiel auf, daß es unter der Therapie zu einer Vergrößerung des Gallenblasenschattens im Röntgenbild kam. Ob diese Tonusabnahme oder eine Änderung des duodeno-gastrischen Refluxes die Ursache für die bei etwa 60 bis 80 Prozent beobachtete Abnahme der dyspeptischen Beschwerden war, läßt sich nicht sagen.

Gallensalze können aber offenbar auch nicht mit dem Steinleiden korrelierte dyspeptische Beschwerden bessern. Eine japanische Studie (5) an 104 Patienten hat gezeigt, daß UDC in einer Dosis von 150 mg/Tag bei 91 Prozent, in einer Dosis von 600 mg/Tag in 77 Prozent, Placebo aber nur bei 54 Prozent der Behandelten die dyspeptischen Beschwerden beseitigt. Wenngleich aufgrund dieser wenigen Untersuchungen die Therapie dyspeptischer Beschwerden mit Gallensäuren immer wieder empfohlen wird, hat sich die Behandlung nicht durchgesetzt. Für ei-

ne Gruppe uneinheitlicher Symptome, die sich nur mangelhaft durch objektive Daten erfassen lassen, wäre die Gallensäuretherapie auch zu teuer.

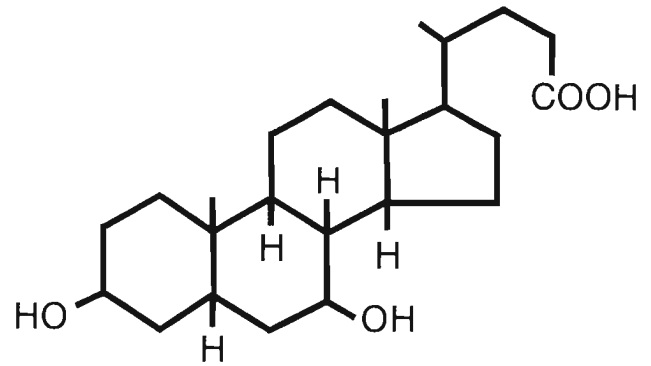
3. Die Behandlung von Leberkrankheiten

Von 1976 ab behandelten wir sechs Patienten mit histologisch gesicherter, chronisch aktiver Hepatitis und Gallensteinen mit 10 mg Ursodesoxycholsäure/kg Körpergewicht täglich (Ursofalk®). Bei fünf der sechs Patienten lösten sich die Gallensteine auf, bei allen Patienten kam es zum statistisch signifikanten Abfall der Transaminasen, und histologische Kontrolluntersuchungen zeigten, daß UDC keinen negativen Einfluß auf die vorgeschädigte Leber ausgeübt hat. Nach Absetzen der Behandlung stiegen die Aminotransferasen wieder an, erreichten aber nicht mehr das Ausgangsniveau (6).

Da die Gabe von Gallensäuren bei chronischen entzündlichen Leberkrankheiten bisher als kontraindiziert galt (siehe Tabelle 2), hat uns

die Behandlung dieser sechs Patienten drei überraschende Ergebnisse geliefert: ① Der UDC-Metabolismus ist in der chronisch entzündeten Leber offenbar ungestört, anderenfalls hätten sich die Steine vielleicht nicht aufgelöst. ② UDC schädigt die chronisch entzündete Leber entgegen bisherigen Befürchtungen offenbar nicht. ③ UDC hatte sogar einen positiven Einfluß auf bestimmte Laborparameter.

Da bekannt ist, daß UDC als polare Gallensäure cholерetisch wirkt und bei oraler Medikation apolare,



Ursodesoxycholsäure

lebertoxische Gallensäuren verdrängt, behandelten wir in den folgenden Jahren insgesamt zwölf weitere Patienten mit primär biliären Leberkrankheiten. Drei Patienten hatten eine cholestatische, chronisch aktive Hepatitis, zwei eine primär sklerosierende Cholangitis (PSC), einer ein Caroli-Syndrom und sechs eine primär biliäre Zirrhose (PBC) (7). Alle Patienten wurden mit 10 mg Ursofalk®/kg Körpergewicht behandelt, bei den Patienten mit PSC und PBC fielen die alkalische Phosphatase, die Gamma-Glutamyltranspeptidase deutlich und die Aminotransferasen weniger ausgeprägt ab. Wie bei der Therapie der ersten sechs Patienten mit chronisch aktiver Hepatitis stiegen die Werte nach Absetzen der Behandlung wieder an, erreichten diesmal aber wieder das Ausgangsniveau. Aufgrund dieser positiven Resultate starteten wir 1984 eine prospektive Doppelblindstudie an 20 Patienten mit PBC.

1986 berichtete eine Arbeitsgruppe aus Kanada (8) über ihre Erfahrungen mit zehn weiblichen PBC-Patienten, die 10 bis 15 mg Ursofalk®/kg Körpergewicht täglich über einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten erhalten haben. Keiner der Patienten fühlte sich subjektiv besser, bei zwei Patienten trat sogar Pruritus auf. Eine deutliche Verbesserung fand sich dagegen bei den cholestaseanzeigenden Enzymen (AP, GGT) und bei den Aminotransferasen (GOT, GPT), die auf 32 bis 56 Prozent der Ausgangswerte abfielen.

In einer unkontrollierten Studie aus Paris (9) wird über 15 Patienten

Tabelle 3: Eigene Ergebnisse der oralen Litholyse

Substanz	Dosis (mg/kg/Tag)	Patientenzahl	Auflösung (%)*
Behandlung innerhalb von Studien			
CDC	15 (13-18)	28	60,7
UDC	10 (7,5-13)	135	62,2
CDC vs. UDC	wie oben	48	61,0 vs. 85,0
UDC/ Menthol*** vs. UDC	4,8/4,8 11,1	32	53** 38
Behandlung außerhalb von Studien			
UDC	10 (7,6-13,2)	355	62
Gesamt		598	61
* Verkleinerung nicht berücksichtigt ** zeitlich limitierte Studie *** im Handel nicht erhältlich			

Führt Passivrauchen zu Brustkrebs?

Es fällt auf, daß in allen Ländern, in denen hohe Mortalitätsraten für das Bronchialkarzinom berichtet werden, auch das Mammakarzinom häufig zu finden ist. So zum Beispiel in England, Schottland und den Niederlanden. Dieser Zusammenhang läßt sich in vielen Ländern feststellen, wobei die Entwicklung zwischen 1954, 1964 und 1974 absolut parallel verläuft. Da Frauen in vielen dieser Länder nur in geringem Maße am Tabakkonsum teilhaben, erscheint der Schluß gerechtfertigt, daß das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, eng korreliert mit dem Ausmaß des Nikotinkonsums der Männer. Der Autor glaubt, daß das Mammakarzinom durch ungewollte Inhalation von Tabakrauch ausgelöst wird, wobei er von einer Expositionszeit von etwa 20 Jahren ausgeht. Zwischen 1950 und 1975 hat die alterskorrigierte Inzidenz für das

Mammakarzinom um 50 Prozent zugenommen, dies korrespondiert mit einer Verdreifachung des Zigarettenkonsums in den Vereinigten Staaten zwischen 1927 und 1952. Subtile Analysen in Hawaii machen es wahrscheinlich, daß bei Männern, die rauchen, die zusätzliche Exposition von hohen Tabakrauchwerten in schlecht gelüfteten Räumen das Risiko, an einem Bronchialkarzinom zu erkranken, massiv steigert. Wenn dies zutrifft, dann sind Maßnahmen, die spezifische Raucherzimmer oder Raucherabteile ausweisen, in Frage zu stellen. **W**

W. H. Horton: Indoor Tobacco Smoke Pollution, A Major Risk Factor for Both Breast and Lung Cancer? *Cancer* 62: 6-14, 1988.

Chemical Biology and Oncology Section, Department of Public Health and Preventive Medicine, Department of Biochemistry, Oregon Health Sciences University, Portland, Oregon.

Östrogen-Therapie der Angiodysplasie

Insbesondere bei alten Patienten stellt die Angiodysplasie mit bevorzugter Lokalisation im Zökum und Aszendensbereich eine der häufigsten Blutungsquellen bei akuter gastrointestinaler Blutung, aber auch bei einer chronischen Eisenmangelanämie mit Haemocult-positivem Stuhl dar. Nicht immer gelingt die exakte Lokalisation der Blutungsquelle; insbesondere bei einer diffusen Angiodysplasie muß nicht selten reseziert werden. Die Autoren berichten über ihre Erfahrungen bei einer 78jährigen Patientin mit Aortenstenose und Mitralinsuffizienz, die immer wieder aus Angiodysplasien blutete, so daß mehrfach Bluttransfusionen erforderlich waren. Auch nach einer rechtsseitigen Hemikolektomie dauerten die Blutungen an. Unter einer Therapie mit konjugierten Östrogenen (Enovid E) konnte ein Blutungsstillstand erreicht wer-

den; bis dahin hatte die Patientin während eines Zeitraums von 5 Monaten 16 Blutkonserven benötigt. Da Östrogen und Östrogen-Progesteron-Kombinationspräparate bei der hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie erfolgreich eingesetzt werden können, sollte bei diesen alten Patienten, bei denen durch einen operativen Eingriff ein Blutungsstillstand nicht erzielt werden konnte, ein konservativer Therapieversuch mit einem Östrogen-Kombinationspräparat unternommen werden. Als Nebenwirkung traten bei der alten Patientin eine vaginale Blutung und ein leichter Hochdruck auf. **W**

Granieri, R., Mazzulla, J. P., Yarborough, G. W.: Estrogen-Progesterone Therapy for Recurrent Gastrointestinal Bleeding Secondary to Gastrointestinal Angiodysplasia. *Am. J. Gastroenterol.* 83: 556-558, 1988.

6815 West Capitol Drive, Milwaukee, Wisconsin.

Kurzinformation zu Lopirin® Cor, Lopirin® 25/50
Zusammensetzung: Wirksubstanz Captopril; 1 Tablette Lopirin Cor enthält 12,5 mg, 1 Tablette Lopirin 25 enthält 25 mg, 1 Tablette Lopirin 50 enthält 50 mg.

Indikationen: Herzinsuffizienz, falls mit Digitalis und/oder Diuretika allein kein ausreichender Behandlungserfolg zu erzielen ist. - Hypertonie: Lopirin 25, 50. Lopirin Cor, wenn eine niedrige Dosierung erforderlich ist.

Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegen Captopril. Beidseitige Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei einer Einzelniere; Zustand nach Nierentransplantation, Aortenklappenstenose oder andere Ausflußbehinderungen. Schwere Autoimmun- bzw. Kollagenkrankungen, z.B. Lupus erythematoses, Sklerodermie, besonders bei gleichzeitig bestehender eingeschränkter Nierenfunktion und bei gleichzeitiger Einnahme von Immunsuppressiva, systemischen Kortikoiden und Antimetaboliten. In diesen Fällen ist Lopirin nur nach besonders kritischer Nutzen/Risiko-Abwägung anzuwenden. Das weiße Blutbild bzw. der Urinbefund (Proteinurie) sind sorgfältig zu überwachen. Schwangerschaft, Stillperiode. Primärer Hyperaldosteronismus.

Warnhinweise: Bei vorangegangener intensiver Behandlung mit Diuretika, bei ausgeprägten Salz- und Flüssigkeitsverlusten, bei renovaskulärem Hochdruck oder bei Herzinsuffizienz unter den oben zitierten Umständen kann es bei Therapiebeginn mit Lopirin zu einem starken Bludruckabfall kommen. Bei diesen Patienten Blutdruckkontrolle über 60 Min. nach der ersten Lopirin Gabe. Bei diesen Patienten sollten vor Beginn der Lopirin Therapie die Diuretika abgesetzt oder deren Dosis stark reduziert und auch die Lopirin Dosis reduziert werden, um dadurch das Risiko dieses Bludruckabfalles zu mindern. Bei jedem Patienten mit Hypertonie oder Herzinsuffizienz muß vor Behandlungsbeginn die Nierenfunktion untersucht werden. Die Häufigkeit des Auftretens der meisten Nebenwirkungen unter Lopirin ist prinzipiell mit der Nierenfunktion verknüpft, da das Medikament renal ausgeschieden wird. Die Dosis sollte nicht über das absolute Minimum hinausgehen und sollte bei Nierenkranken reduziert werden. Bei Patienten mit Nierenkrankungen müssen daher regelmäßig die entsprechenden Laborkontrollen durchgeführt werden.

Nebenwirkungen: Gelegentlich allergischer Hautausschlag mit Jucken und Rötung, zum Teil mit Fieber (gewöhnlich in den ersten 4 Wochen); Photosensibilität; angioneurotisches Ödem. Gelegentlich Abnahme, Veränderung oder vorübergehender Verlust der Geschmacksempfindung; gelegentlich vorübergehende Übelkeit, Oberbauchbeschwerden. Sehr selten Hustenreiz mit oder ohne trockenem Husten. In Ausnahmefällen Leberfunktionsstörungen mit sekundärer Cholestase. Bei Patienten, wie im Kapitel „Gegenanzeigen“ beschrieben, können sehr selten eine - bei rechtzeitigem Absetzen reversible - Leukozytopenie, in Extremfällen Panzytopenie, auftreten. Besonders bei nierenkranken Patienten kann es gelegentlich zu einer Proteinurie, Anstieg des Serumkreatinins und des Blutharnstoffs sowie geringfügigem Anstieg des Serumkaliums kommen. Daher soll während der ersten 8 Monate der Lopirin Behandlung bei diesen Patienten der Urin in monatlichen Abständen auf Eiweißgehalt kontrolliert werden (cave >1 g/Tag). Serum-Kalium-Kontrolle, insbesondere auch bei gleichzeitiger Gabe von Kalium-sparenden Diuretika. Bei Überdosierung oder initial zu starker Bludrucksenkung ist Infusion physiologischer Kochsalzlösung das Mittel der Wahl.

Hinweis: Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

Wechselwirkungen: Die Kombination von Lopirin mit anderen bludrucksenkenden Mitteln, besonders Diuretika, kann die hypotensive Wirkung verstärken. Die Kombination mit Kalium-sparenden Diuretika kann zu einer Zunahme der Serum-Kalium-Konzentration führen.

Dosierung sowie weitere Einzelheiten: Siehe Gebrauchsinformation.

Handelsformen und Preise: Lopirin Cor: Packung mit 20 Tabletten (N1) DM 25,65; 50 Tabletten (N2) DM 53,65; 100 Tabletten (N3) DM 95,90. Lopirin 25: Packung mit 20 Tabletten (N1) DM 32,30; 50 Tabletten (N2) DM 68,65; 100 Tabletten (N3) DM 124,55. Lopirin 50: Packungen mit 20 Tabletten (N1) DM 53,90; 50 Tabletten (N2) DM 118,95; 100 Tabletten (N3) DM 224,60.

(Stand: August 1989)

SQUIBB PHARMA GmbH, 8000 München 19
BOEHRINGER MANNHEIM GmbH, 6800 Mannheim 31



Herzlich verbunden.

mit primär biliärer Zirrhose berichtet, die UDC in einer Dosis von 13 bis 15 mg/kg Körpergewicht täglich erhielten. UDC hatte einen deutlichen Einfluß auf das subjektive Befinden und den Pruritus der Patienten. Nach zwei Jahren waren die Aktivitäten der GGT, AP und GOT um 70 bis 80 Prozent gegenüber den Ausgangswerten abgefallen. Bei drei Patienten wurde die Behandlung für drei Monate unterbrochen, was zu einem vorübergehenden Anstieg der Leberwerte führte. In einer Folgestudie konnten die Autoren sogar eine histologische Besserung bei 13 PBC-Patienten beobachten, die 26 Monate lang behandelt worden waren. Die bei PBC erhöhte IgM-Fraktion sowie die bei über 90 Prozent der Patienten nachweisbaren antimitochondrialen Antikörper (AMA) blieben unbeeinflusst.

1987 beendeten wir die erste prospektive Doppelblindstudie bei PBC-Patienten (10). In dieser Studie waren 20 Patienten mit 10 mg UDC (Ursochol-150®)/kg Körpergewicht täglich oder mit Placebo über neun Monate behandelt worden. Bei allen Patienten mußte die Diagnose histologisch gesichert sein, wir forderten eine Erhöhung der antimitochondrialen Antikörper, der IgM-Fraktion, der Glutamatlactatdehydrogenase (GLDH), der AP, GGT, GOT und GPT. Der Behandlung ging eine zwei- bis dreimonatige therapiefreie Beobachtungszeit voraus. Nach Therapieende wurden die Patienten zwei bis drei Monate nachbeobachtet. In die-

Tabelle 4: Kosten-Nutzen-Analyse für die orale Litholyse und die Cholezystektomie

Initialkosten (Vordiagnostik, Therapie, Therapiekontrollen)			
	CDC/UDC	Cholezystektomie	
Labor, Röntgen, Ultraschall, Krankenhauskosten, Medikamente, Elektrokardiogramm usw.	4200,- DM	7100,- DM	
Gesamtkosten: Initialkosten plus Folgekosten. Folgekosten sind die Kosten einer Komplikation, multipliziert mit der Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens			
	CDC/UDC	Cholezystektomie	Abwarten
berechnet für eine 45jährige Patientin mit zwei Gallensteinen und wenig Beschwerden	32 000,- DM	34 000,- DM	37 000,- DM
Erfolg*	60–70%	75– 80%	0%
Komplikationen	5–10%**	2– 14%	unbekannt
Letalität	keine	0,5%	unbekannt
* definiert als Stein- und Beschwerdefreiheit. Bei der Operation wird wegen des Post-(Trotz)-Cholezystektomiesyndroms bei 25 Prozent der erfolgreich Operierten keine Beschwerdefreiheit erzielt.			
** nicht durch die Therapie, sondern durch das Steinleiden bedingt.			

ser Zeit wurden Kontrollbiopsien durchgeführt. Die wichtigsten Ergebnisse sind in *Tabelle 5* wiedergegeben.

Interessant ist der bereits nach drei Wochen eintretende statistisch signifikante Abfall der GLDH, die ein mitochondriales Enzym darstellt, das nur dann im Serum vermehrt ist, wenn Zellnekrosen vorliegen. Weiterhin ist interessant, daß nach 24

Wochen auch die IgM-Fraktion statistisch signifikant abgefallen war, ein Immunparameter, dessen Abfall besonders im Zusammenhang mit dem histologisch beobachteten Rückgang von Lymphozyten und Plasmazellen interessiert.

Während in unserer Studie die histologische Verbesserung gering war und überwiegend entzündliche Veränderungen betraf, beschrieb die Arbeitsgruppe aus Paris eine signifikante histologische Besserung, besonders hinsichtlich des bindegewebigen Leberumbaus. Da das aus histopathologischer Sicht schwer verständlich ist und auch der von uns beschriebene Rückgang entzündlicher Veränderungen nicht sehr ausgeprägt war, sollte man mit der Beurteilung der histologischen Ergebnisse zur Zeit noch äußerst zurückhaltend sein. Allenfalls könnte man sagen, daß es unter UDC nicht zu einer Verschlechterung des morphologischen Befundes gekommen ist, wie wir das immerhin bei vier der acht mit Placebo behandelten Patienten gesehen haben.

Tabelle 5: Ergebnisse einer Doppelblindstudie an 20 PBC-Patienten. Ursodesoxycholsäure (Ursochol-150®): 10 mg/kg/Tag

	Verum-Gruppe	Placebo-Gruppe
Abfall nach 3 Wochen	GLDH 78%	–
Abfall nach 18–24 Wochen	GOT 55%	–
	GPT 62%	–
	GGT 82%	–
	AP 60%	–
Abfall nach 24 Wochen	IgM 35%	–
Histologie	6/10 verbessert	4/8 verschlechtert

Tabelle 6: Therapie primär biliärer Leberkrankheiten mit Ursodesoxycholsäure

Autor	Krankheit	n	Dosis (mg/kg)	Dauer (Mo)	Labor	Histologie	Art der Studie
Leuschner et al. 1981 (Lit. 6)	CAH	6	8–11	8–15	verbessert (p < 0,05)	unverändert	unkontrolliert
Leuschner et al. 1985 (Lit. 7)	CAH PSC PBC Caroli S.	3 2 6 1	10	10,5	2 schlechter verbessert (p < 0,05) (p < 0,05)	unverändert nicht untersucht	unkontrolliert
Fisher et al. 1986 (Lit. 8)	PBC	10	10–15	3–6	verbessert	nicht untersucht	unkontrolliert
Matsusaki et al. 1987	PBC	1	15	?	verschlechtert	nicht untersucht	Fallbeschreibung
Poupon et al. 1987/88 (Lit. 9)	PBC	15	13–15	24	verbessert	verbessert	unkontrolliert
Ullrich et al. 1987	GA	2	17–18	1–5	verbessert	nicht untersucht	Fallbeschreibung
Eisenburg et al. 1988	PBC	21	13	12	verbessert	verbessert	unkontrolliert
Vogel et al. 1988	PBC	1	15	2	verschlechtert	nicht untersucht	Fallbeschreibung
Leuschner et al. 1989 (10)	PBC	20	10	9	verbessert (p < 0,01)	verbessert	doppelblind
Nittono et al. 1988	GA	6	15	0,5	4 verbessert 2 verschlechtert	nicht untersucht	Fallbeschreibung
Podda et al. 1988	CAH PBC	12 18	250 500 750	2	verbessert	nicht untersucht	unkontrolliert
Hadziyannis et al. 1988	PBC	45	12–15	12	verbessert (p < 0,001)	liegt noch nicht vor	doppelblind (nicht abgeschlossen)
Bellentani et al. 1988	Blutspender	59	10	3	verbessert	nicht untersucht	doppelblind
O'Brien et al. 1989	PSC	5	10	6	verbessert	nicht untersucht	unkontrolliert
Wildhirt et al. 1989	PBC	12	15	9	verbessert	verbessert	unkontrolliert
Cotting et al. 1989	CF	6	15–20	6	verbessert	nicht untersucht	unkontrolliert

CAH: chronisch aktive Hepatitis; PSC: primär sklerosierende Cholangitis
GA: Neugeborene mit Gallengangsatresie (Literatur vom Verfasser erhältlich)
CF: zystische Fibrose (Mukoviszidose)

Wie UDC bei primär biliären Leberkrankheiten wirken könnte, ist völlig unbekannt. Folgende Mechanismen werden diskutiert:

1. UDC wird unter Therapie mit über 50 Prozent aller Gallensäuren die Hauptgallensäure im Serum. Lebertoxische Gallensäuren nehmen prozentual ab. Wollte man mit dieser Verschiebung im Gallensäurenspektrum den positiven Effekt von UDC bei biliären Leberkrankheiten erklären, so müßte zunächst nachgewiesen werden, daß die toxischen Gallensäuren auch wirklich für die Entstehung dieser Krankheiten oder ihren Unterhalt verantwortlich sind. Dies ist bisher aber nicht geschehen.

2. UDC steigert die Gallensäurenclearance aus dem Pfortaderblut und wirkt choloretisch. Auch dies könnte zu einer Konzentrationsabnahme apolarer Gallensäuren im Lebergewebe führen; wie oben läßt sich aber auch so der UDC-Effekt nicht erklären.

3. UDC könnte einen membranstabilisierenden Effekt ausüben. Wie wir in Elektronenspinresonanzuntersuchungen zeigen konnten, macht UDC durch toxische Gallensäuren hervorgerufene Schäden an Erythrozytenmembranen und Membranen von Magenepithelien wieder rückgängig. Dabei wird UDC, die als Doppelmolekül nicht mehr polar sondern apolar ist, offenbar direkt in die Membran eingebaut. Dies könnte einem Zelluntergang vorbeugen (Abfall der GLDH, Abnahme der entzündlichen Veränderungen im Lebergewebe). Schließlich könnte die veränderte molekularbiologische Situation an der äußeren Zellmembran sogar zu einer Änderung von Immunreaktionen führen (wesentlich späterer Abfall der IgM-Globuline als der GLDH, geringe Abnahme von Lymphozyten und Plasmazellen im Lebergewebe), wenn man annimmt, daß es sich bei primär biliären Leberkrankheiten um Autoimmunprozesse handelt.

Die hier zitierten Studien, die bisher keinesfalls bewiesen haben, daß UDC ein Therapeutikum für primär biliäre Leberkrankheiten ist, haben zu zahlreichen Folgestudien geführt, von denen nur eine placebo-kontrolliert ist (Tabelle 6). Placebo-kontrollierte Studien werden aber

zur Zeit in den USA, in Frankreich und Griechenland durchgeführt, voraussichtlich werden die Ergebnisse von den berichteten aber nicht abweichen. Und obwohl der therapeutische Effekt von UDC bisher keinesfalls erwiesen ist, werden auf der ganzen Welt Patienten mit Ursodesoxycholsäure behandelt.

Erst wenn man zeigen kann, ob UDC den Übergang der PBC vom Stadium II (entzündliche Phase) in das Stadium III und IV (Vernarbungsstadium, Zirrhosestadium) verhindert, kann man davon sprechen, daß UDC ein neues Therapeutikum für bisher nicht behandelbare Krankheiten darstellt.

Literatur

1. Dowling, R. H.; Rupp, D. C. et al.: Efficacy of bile acid treatment in dissolving gallstones: collateral benefits of CDCA and UDCA therapy; gallstone recurrence and postdissolution management. In: Paumgartner, G.; Stiehl, A.; Gerok, W. (Hrsg.): Bile acids and cholesterol in health and disease. MTP Press, Lancaster, 1983, S. 345-362
2. Podda, M.; Zuin, M. et al.: Efficacy and safety of a combination of chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid for gallstone dissolution: A comparison with ursodeoxycholic acid alone. Gastroenterology 96 (1989) 222-229
3. Sackmann, M.; Delius, M. et al.: Shockwave lithotripsy of gallbladder stones. The first 175 patients. N. Engl. J. Med. 318 (1988) 393-397
4. Allen, M. J.; Borody, T. J. et al.: Rapid dissolution of gallstones by methyl-tert-butyl ether. Preliminary observations. N. Engl. J. Med. 312 (1985) 217-220
5. Masuda, M.; Hosoda, S. et al.: Double blind trial of ursodeoxycholic acid in maldigestive malabsorption syndrome (chronic biliary tract and pancreatic disease). Clin. Rep. 10 (1976) 85-102
6. Leuschner, U.; Leuschner, M.; Hübner, K.: Gallstone dissolution in patients with chronic active hepatitis. Gastroenterology 80 (1981) 1208
7. David, R.; Kurtz, W.; Strohm, W. D.; Leuschner, U.: Die Wirkung von Ursodesoxycholsäure bei chronischen Lebererkrankungen. Eine Pilotstudie. Z. Gastroenterol. 23 (1985) 420
8. Fisher, M. M.; Paradine, M. E.: Influence of ursodeoxycholic acid (UDCA) on biochemical parameters in cholestatic liver disease. Gastroenterology 90 (1986) 1725
9. Poupon, R.; Poupon, R. E. et al.: Is ursodeoxycholic acid an effective treatment of primary biliary cirrhosis? The Lancet 1 (1987) 834-836
10. Leuschner, U.; Fischer, H. et al.: Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: Results of a controlled double blind trial. Gastroenterology 97 (1989) 1268-1274

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. Ulrich Leuschner
Medizinische Klinik der Universität
Abteilung Gastroenterologie
Theodor-Stern-Kai 7
6000 Frankfurt am Main 70

FÜR SIE REFERIERT

Das Überleben von Bakterien in Getränken

Im Rahmen von Untersuchungen über die Reisediarrhoe und mögliche „Bakterienreservate“ spielen Getränke, wie sie der Tourist häufig zu sich nimmt, eine beachtenswerte Rolle. In früheren Untersuchungen war gezeigt worden, daß viele pathogene Keime in Eiswürfeln über viele Stunden „überwintern“ können.

Die Autoren vom Medical College of Wisconsin untersuchten in mehreren Versuchsreihen, wie gut pathogene Keime wie Salmonellen, Shigellen und toxinbildende Colistämme in Cola, Bier, Wein, Magermilch und nicht-chloriertem Quellwasser lebensfähig blieben. Die geringste Chance, länger als zwei Tage zu überleben, hatten die Bakterienstämme im Wein, die günstigsten Wachstumsbedingungen in Magermilch und Quellwasser. Bier und Cola ließen noch ein geringes Wachstum von Salmonellen und E. coli nach 48 Stunden zu, während „sour mix“ (Zitronen-Limonen-Getränk) und Diätcola nach 48 Stunden steril waren. Wahrscheinlich hängt das Überleben von Bakterien vom pH-Wert des Getränks ab, auch wenn bei dem Drink mit dem niedrigsten pH-Wert, nämlich Pepsi-Cola mit einem pH von 2,4, noch geringe Reste an Salmonellen und E. coli gefunden werden konnten, nachdem 50 ml Proben mit 10^6 Keimen kontaminiert worden waren W

Sheth, N. K., T. R. Wisniewski, T. R. Franon: Survival of enteric pathogens in common beverages: an in vitro study. Am. J. Gastroenterol. 83: 658-660, 1988

Department of Pathology and Medicine, The Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin.