

# CHOLESTASE IN DER PÄDIATRISCHEN PRAXIS: FORTSCHRITTE BEI DER DIAGNOSE UND BEHANDLUNG DES ALAGILLE-SYNDROMS

[www.medscape.org/roundtable/pruritus-jaundice-alagille-syndrome-german](http://www.medscape.org/roundtable/pruritus-jaundice-alagille-syndrome-german)

**Richard Thompson, BA, BM BCh, Medizin:** Hallo, ich bin Richard Thompson. Ich bin Professor für molekulare Hepatologie am King's College in London und Honorary Consultant für pädiatrische Hepatologie am King's College Hospital. Das heutige Programm mit dem Titel „Cholestase in der pädiatrischen Praxis“ handelt von den Fortschritten bei der Diagnose und Behandlung des Alagille-Syndroms.

Ich freue mich, heute zwei KollegInnen als DiskussionspartnerInnen zu haben. Neben mir sitzt Binita Kamath, die kommissarische Leiterin der Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung am Hospital for Sick Children in Toronto, Kanada. Online zugeschaltet haben wir Lorenzo D'Antiga, den Direktor des Kindergesundheitszentrums für pädiatrische Hepatologie und Gastroenterologie und Transplantation am Krankenhaus Papa Giovanni XXIII in Bergamo in Italien.

Wir wollen uns heute mit dem wichtigen Thema der cholestatischen Lebererkrankung befassen, und zwar nicht nur aus unserer Sicht, sondern vor allem aus Sicht der PatientInnen und ihrer Familien. Wie ich bereits sagte, wollen wir uns auf das Alagille-Syndrom konzentrieren und einige der klinischen Merkmale dieser Lebererkrankung und die anderen Aspekte der Krankheit sowie deren Auswirkungen auf Angehörige von PatientInnen erörtern. Außerdem geht es nicht nur um die Erstellung von Diagnosen, sondern vor allem darum, wie die Erstellung einer Diagnose zu einer Verbesserung der Versorgung führen kann. Aus unserer Sicht ist es fantastisch, dass wir jetzt die Wahl haben, wie wir diese PatientInnen behandeln.

Zunächst müssen wir jedoch einige Dinge in einen Kontext setzen, denn die cholestatische Lebererkrankung bedeutet wahrscheinlich für jeden etwas anderes. Im Mittelpunkt unseres Interesses steht die Cholestase bei Kindern, von denen die allermeisten in ihren ersten Lebensmonaten mit Gelbsucht vorstellig werden. Unsere Untersuchungen in der Frühphase zielen vor allem darauf ab, die Diagnose zu stellen oder eine Gallengangsatresie auszuschließen, und zwar aus dem einfachen Grund,

dass es gute Daten gibt, die darauf hindeuten, dass ein frühzeitiger chirurgischer Eingriff den natürlichen Verlauf der Gallengangsatriesie verändert.

Viele der Untersuchungen, die von Einrichtung zu Einrichtung variieren, konzentrieren sich auf den Ausschluss einer Gallengangsatriesie. Aber wenn diese ausgeschlossen werden kann, eröffnet sich der Ärztin bzw. dem Arzt das Spektrum der möglichen Diagnosen. Die große Gruppe der Krankheiten sind die cholestatischen Krankheiten wie die progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC) und das Alagille-Syndrom. Wie die meisten sicher wissen, handelt es sich dabei um genetische Diagnosen, aber sie sind recht unterschiedlich, und glücklicherweise gibt es klinische Merkmale, die es ermöglichen, sie zu unterscheiden. Genau das sind die Aspekte, über die Binita gleich sprechen wird.

Nur um den Kontext zu setzen: Die Häufigkeit von Gallengangsatriesien liegt weltweit zwischen 1 zu 10.000 und 1 zu 15.000. PFIC steht für eine Reihe verschiedener Krankheiten, insgesamt hat aber etwa 1 von 50.000 Säuglingen die eine oder andere Form von PFIC. Heute steht jedoch das Alagille-Syndrom im Mittelpunkt, bei dem es auch je nach den angewandten Diagnosekriterien unterschiedliche Häufigkeiten in der Bevölkerung gibt. Man geht davon aus, dass etwa 1 von 30 bis 1 von 50.000 Säuglingen das hat, was man klassischerweise als das Alagille-Syndrom bezeichnet.

Heute wollen wir uns also nicht nur mit den Feinheiten von Diagnosen und Medikamenten befassen, sondern darauf konzentrieren, was dies für die Familien bedeutet, wie sich dies auf ihre Lebensqualität auswirkt, was für sie wirklich wichtig ist, und nicht die Sicht der ÄrztInnen darstellen, die diese Krankheiten behandeln. Deshalb möchte ich Ihnen ein kurzes Video von einer Familie zeigen, die vom Alagille-Syndrom betroffen ist.

**Patientin:** Hallo, ich bin Katie, 25 Jahre alt und habe das Alagille-Syndrom. Die Diagnose wurde bei mir als Säugling gestellt, deshalb wird meine Mutter nun erklären, wie es zu der Diagnose kam und wie das Leben mit dem Alagille-Syndrom in meiner frühen Kindheit aussah.

**Elternteil:** Katie wurde im August 1997 geboren. Wir haben sie im Alter von 36 Stunden mit nach Hause genommen, also noch bevor sie ein Kinderarzt untersucht hatte. Ich bemerkte die Entwicklung der Gelbsucht am Nachmittag, nachdem ich sie nach Hause gebracht hatte, und im Laufe der Woche wurde sie immer gelber. Am fünften Tag bat ich die Hebamme der Gemeinde, den Serum-Bilirubinspiegel zu überprüfen. An jenem Abend erhielt ich den Anruf, der mich und meinen Mann erschütterte und unsere Welt zusammenbrechen ließ. Man sagte uns, dass die Werte so niedrig seien, dass eine Austauschtransfusion nötig sei und wir sie schnell ins Krankenhaus bringen müssen.

So erfuhren wir innerhalb weniger Stunden, dass Katie eine Lebererkrankung und zudem noch eine schwere Herzerkrankung hatte. Als Katie zweieinhalb Wochen alt war, wurden wir in die auf Lebererkrankungen spezialisierte Abteilung in Birmingham verlegt, wo die Diagnose Alagille bestätigt wurde: Die Kästchen für Gesichtsmarkale, Schmetterlingswirbel, Endotoxine in den Augen, Embryotoxone in den Augen, cholestatische Lebererkrankung, Pulmonalstenose und periphere Pulmonalstenose waren alle angekreuzt.

Damit begann unsere Leben mit dem Alagille-Syndrom. Das erste Jahr verbrachte ich in Kliniken und Krankenhäusern und deren Umgebung. Schließlich erreichten wir einen Bilirubinwert, der normal war, während die Erwartung und Diagnose lautete, dass sie ihr erstes Jahr ohne Lebertransplantation nicht überstehen würde. Im Alter von 19 Monaten entdeckten wir, dass Katie eine gutartige interkraniale

Hypertension hatte, ein Merkmal des Alagille-Syndroms, das erst später in der Literatur beschrieben werden sollte.

Als sie drei wurde, wurde eine elektive Lebertransplantation in Betracht gezogen. Katie wurde begutachtet und untersucht, und am Ende der einwöchigen Untersuchung wurde glücklicherweise beschlossen, abzuwarten und zu sehen, wie sie sich entwickelt. Im Alter von 7,5 Jahren wurden die Herzprobleme zu einer Herausforderung, und es wurde eine palliative Operation durchgeführt, bei der Katie eine Lungenplastik erhielt und ihr Ventrikelseptumdefekt (VSD) geschlossen wurde. Leider führte der Verschluss des VSD zu lebensbedrohlichen Problemen, und man musste das Patch entfernen, da sich ihr mittelgroßer VSD zu einem großen VSD entwickelt hatte. Sie erholte sich nur schwer von der Operation und entwickelte zahlreiche Pleuraergüsse. Katie hatte mehrere Probleme, und wir dachten, wir würden auf eine Herz-Lungen-Transplantation zusteuern.

Die chronischen Merkmale der Lebererkrankung traten erneut auf, und der Juckreiz und die Malabsorption wurden wieder zu großen Problemen. So schleppten wir uns dahin, bis Katie etwa 13 war. Sie wurde gescannt, und man entdeckte, dass sie regenerierende Knoten in ihrer Leber hatte, was uns als Familie einen weiteren Strich durch die Rechnung machte, da diese beim Alagille-Syndrom oft mit Leberzellkrebs einhergehen. Das nächste große Ereignis war, glaube ich, als man bei ihr ein paar Jahre später eine Gefäßerkrankung untersuchte, wobei man entdeckte, dass im Grunde alle Arterien in Katies Körper nur die Hälfte des Durchmessers haben, den sie haben sollten. Aber trotzdem hat sie viel erreicht, war hoch motiviert, Miss Independent sozusagen, und ist heute hier, um ihre eigene Geschichte zu erzählen.

**Katie:** Ich denke, dass für mich persönlich die größte Herausforderung des Alagille-Syndroms der Juckreiz ist, der ständig da ist. Wenn er kommt, dann kommt er. Der Juckreiz kann nachts und bei Hitze sehr hartnäckig sein. In heiße Länder und so zu reisen, war also keine Option, weil mein Juckreiz sich so stark verschlimmern würde.

Die andere Sache ist die Müdigkeit. Ich glaube in meinen Teenagerjahren, habe ich irgendwie gemerkt, dass ich nicht immer mit meinen Mitschülern mithalten konnte, weil ich nicht die Energie hatte, die alle anderen hatten. Ich war ständig müde. In der Schule war es die mangelnde Konzentration und die Tatsache, dass ich nicht lange bei einer Aufgabe bleiben konnte und ständig von einer Sache zur anderen wechselte. Ich erfuhr reichlich Unterstützung, die mir geholfen hat, alles zu überstehen. Ich bin jetzt eine qualifizierte Jugendbetreuerin, die mit jungen Menschen mit Lernschwierigkeiten arbeitet. Ich denke, dass ich es trotz aller Diagnosen weit gebracht habe. Ich versuche mein Bestes, und ich kenne meine Grenzen. Obwohl ich also das Alagille-Syndrom habe, lasse ich mich nicht davon abhalten, etwas zu tun, was ich tun möchte.

**Dr. Thompson:** Bevor wir uns mit den Einzelheiten der Diagnose befassen, möchte ich darauf hinweisen, dass diese Krankheiten, wie ich bereits sagte, besonders große Auswirkungen haben. Was sind die wichtigsten Themen, die wir erörtern sollten, Binita?

**Binita M. Kamath, MBBChir, MRCP, MTR:** Pruritus, Kratzen oder Juckreiz mag wie ein unbedeutendes Symptom klingen, aber tatsächlich hat es verheerende Auswirkungen sowohl auf die PatientInnen als auch auf die gesamte Familie. Es ist sehr wichtig zu verstehen, dass es sich dabei um ein Problem handelt, das sich auf die gesamte Familie auswirkt, denn wenn Kinder Juckreiz haben, schlafen sie nicht. Sie kratzen die ganze Nacht hindurch. Ihre Eltern müssen ständig in ihr Zimmer gehen oder mit ihnen in einem Bett schlafen. Sie beruhigen ihre Kinder, die Kinder wachen mehrmals in der Nacht auf, und das

hat Auswirkungen auf die Fähigkeit der Eltern zu schlafen, auf ihren eigenen Schlaf, auf ihre Fähigkeit, am nächsten Tag zu funktionieren, auf ihre Fähigkeit, einer Arbeit nachzugehen. Sie können sich vorstellen, dass dies ein Symptom ist, das mehr als nur das Kind betrifft. Es handelt sich dabei um ein Problem, das die ganze Familie betrifft.

**Dr. Thompson:** Lorenzo, können Sie noch weitere Aspekte zu den klinischen Merkmalen und deren Auswirkungen auf das Leben der PatientInnen und Familien nennen?

**Lorenzo D'Antiga, MD, FEBT:** Ja, vielen Dank, Richard. Es handelt sich um eine autosomal dominante Krankheit. Daher gibt es viele Personen mit einer subklinischen Erkrankung, und ich denke, es ist sehr wichtig, dass es manchmal unter den Eltern einen Elternteil gibt, der von dieser Krankheit betroffen ist, ohne sich dessen bewusst zu sein. Das ist wirklich niederschmetternd, denn manchmal wird zum Zeitpunkt der Diagnose bei einem Kind auch bei einem der Elternteile Alagille diagnostiziert. Das hat eine sehr starke psychologische Auswirkung auf die Familie.

**Dr. Thompson:** Danke, Lorenzo. Die Diagnose, die Tatsache, dass es sich um ein Syndrom handelt, und die Tatsache, dass möglicherweise mehrere Personen in der Familie betroffen sind, hat ernste psychologische Auswirkungen auf die gesamte Familie.

Lassen Sie uns nach Möglichkeit weiter in das Thema eintauchen, Binita. Sprechen wir über den Untersuchungsverlauf, die wichtigsten klinischen Merkmale und die wichtigsten Hilfsmittel, die zur Verfügung stehen und die typischerweise zu einer Diagnose des Alagille-Syndroms führen.

**Dr. Kamath:** Das Hauptproblem des Alagille-Syndroms besteht natürlich darin, dass es sich um eine Multisystemstörung handelt. Es kann sich in bis zu sieben verschiedenen Organsystemen manifestieren. Es gibt eine cholestatische Lebererkrankung, Skelettanomalien, ophthalmologische Anomalien, Gefäßprobleme, Nierenbeteiligung, Herzprobleme und dann charakteristische Gesichtszüge.

Jede beliebige Kombination dieses Krankheitsbildes kann vorliegen, um die Diagnose des Alagille-Syndroms zu erhalten. Einige Beispiele, einige der subtileren Beispiele, die Lorenzo vorhin erwähnte, könnten ein Kind mit Fallot-Tetralogie und Schmetterlingswirbeln sein, also eine Kombination aus Auswirkungen auf das Herz und das Skelett, oder ein Kind mit Moyamoya-Krankheit mit wiederholten Schlaganfällen und ungewöhnlichen Gesichtszügen. Man kann sogar Erwachsene mit lebenslangem Juckreiz und Herzproblemen wie z. B. einer als Kind behobenen Aortenisthmusstenose hinzufügen. Und die Liste geht weiter. Man kann diese verschiedenen Muster kombinieren und verschiedene Konstellationen von Symptomen und Anzeichen finden, die zur Diagnose des Alagille-Syndroms führen können, aber das klassische Muster, das bekannt ist und das einem in den Kliniken am häufigsten begegnet, ist ein Säugling mit Cholestase mit hohem GGT-Wert, Gelbsucht und oftmals mit Herzraschen. Herzraschen ist eines der auffälligsten Merkmale.

Es liegt also eine große Variabilität im Muster der betroffenen Organe und im Schweregrad der Organbeteiligung vor. Als Nächstes möchte ich mich auf das klassische Krankheitsbild konzentrieren, d. h. auf einen Säugling mit Cholestase mit hohem GGT-Wert und die Differenzialdiagnose, um eine Diagnose des Alagille-Syndroms in Betracht zu ziehen.

**Dr. Thompson:** Wie Lorenzo bereits sagte, wirken sich natürlich all diese anderen Merkmale auf die Lebensqualität aus und haben mitunter erhebliche psychologische Auswirkungen, aber die eigentlichen klinischen Merkmale, die das Management bestimmen, sind die Cholestase und die Herzerkrankung.

**Dr. Kamath:** Auf jeden Fall haben diese den größten Einfluss. Die Beteiligung der Leber und des Herzens bestimmt eindeutig die Mobilität und absolut auch die Sterblichkeit, was natürlich sehr wichtig ist. Wenn man einen Säugling mit einer Cholestase mit hoher GGT betrachtet, also einer Gelbsucht-Cholestase in Verbindung mit einem hohen GGT-Wert, ist die wichtigste Diagnose, die man auszuschließen versucht, eine Gallengangsatresie. Es ist klar, dass dies eine zeitkritische Diagnose ist, die rasch gestellt werden muss. Darüber hinaus ist die wahrscheinlich häufigste Ursache für eine Cholestase mit hoher GGT nach einer Gallengangsatresie das Alagille-Syndrom. Dann gibt es noch eine ganze Reihe anderer Erkrankungen, wie z. B. eine Choledochuszyste, MDR3-Mangel, Mukoviszidose und in seltenen Fällen sogar eine neonatale sklerosierende Cholangitis, und es gibt noch eine Vielzahl anderer seltener Erkrankungen, aber ich werde mich jetzt darauf konzentrieren, wie man das Alagille-Syndrom in Erwägung zieht und wie man zu dieser Diagnose kommen kann.

Was sind die Anhaltspunkte dafür, dass es sich um das Alagille-Syndrom handeln könnte? Ein Herzgeräusch und insbesondere eines, das über das Präkordium in die Achselhöhle ausstrahlt, was auf eine periphere Pulmonalstenose hindeutet, ist ein sehr klassisches Krankheitsbild des Alagille-Syndroms. Das sollte Ihnen einen Hinweis darauf geben, dass dies eine mögliche Diagnose darstellt. Die Suche nach Schmetterlingswirbeln, die bei etwa 45 % bis 50 % der Kinder mit Alagille-Syndrom vorhanden sind, ist ein weiterer sehr hilfreicher Hinweis, und diese Diagnose kann mit einer einfachen Röntgenaufnahme der Wirbelsäule gestellt werden. Dies dauert etwa 10 Minuten.

**Dr. Thompson:** Sie müssen auch nicht zwingend die Form eines Schmetterlings haben. Sie können lediglich eine Einkerbung des vertikalen Körpers aufweisen, was anomal ist, auch wenn es sich nicht um die klassischen Schmetterlingsmerkmale handelt.

**Dr. Kamath:** Richtig. Ein Spalt oder eine Einkerbung kann sehr aufschlussreich sein. Dann lässt man die Säuglinge augenärztlich mithilfe einer Spaltlampe untersuchen. Auch hier ist das posteriore Embryotoxon eines der klassischen Merkmale, das bei etwa 50 % der Kinder auftritt, und man darf nicht vergessen, dass es auch bei 8 bis 15 % der normalen Bevölkerung vorkommt. Ich finde es hilfreich, wenn es vorhanden ist. Ist es aber nicht vorhanden, ist das nicht wirklich von Bedeutung.

**Dr. Thompson:** Ja, sie sind ziemlich sensitiv, aber überhaupt nicht spezifisch.

**Dr. Kamath:** Genau. Ich denke, dies sind einfache Tests, die man vom klinischen Standpunkt aus durchführen kann und die wirklich darauf hinweisen sollten, dass dieses Kind das Alagille-Syndrom haben könnte. Natürlich wird bei jedem Kind mit Gelbsucht und Cholestase in unserer Klinik ein Ultraschall des Abdomens durchgeführt. Es gibt keine leberspezifischen Merkmale, die klassisch für das Alagille-Syndrom sind, aber wenn man eine Nierenanomalie finden würde, insbesondere etwas ziemlich Offensichtliches wie eine Hufeisenniere, wäre das ein wirklich hochverdächtiger Hinweis auf das Alagille-Syndrom.

Ich denke, es ist bemerkenswert, dass es einige Tests gibt, die nicht so hilfreich sind, wie manche vielleicht denken. Die Gesichtszüge sind zwar ein hochgradig penetrantes Merkmal des Alagille-Syndroms, aber ich denke, dass sie bei einem Säugling ziemlich schwer festzustellen sind. Ich glaube also nicht, dass wir uns im Kleinkindalter wirklich darauf verlassen können.

Von einem algorithmischen Standpunkt aus wird es sicherlich bei einem cholestatischen Kind spezifische Vorgehensweisen in den jeweiligen Einrichtungen geben. Ich möchte jedoch einige Bemerkungen dazu machen, die vielleicht nicht so einrichtungsspezifisch, sondern allgemeiner Natur sind, nämlich, dass die

Choleszintigraphie im Allgemeinen nicht hilfreich ist, um eine Diagnose des Alagille-Syndroms zu stellen, da sowohl bei einer biliären Atresie als auch beim Alagille-Syndrom eine mangelnde Drainage vorliegen kann und die Choleszintigraphie nicht wirklich hilfreich ist, um zwischen den beiden Erkrankungen zu unterscheiden.

Dann denke ich, dass es einen wirklich interessanten Punkt bezüglich der Leberbiopsie gibt, den man vielleicht diskutieren sollte. Was ist der wirkliche Wert der Leberbiopsie, wenn man das Alagille-Syndrom diagnostizieren möchte? Bei vielen Säuglingen mit Cholestase wird eine Leberbiopsie durchgeführt, und meist sucht man nach Merkmalen einer Obstruktion der großen Gänge, die auf eine Gallengangsatresie hindeutet. Aus einigen neueren Daten mit Säuglingen mit Alagille-Syndrom weiß man jedoch, dass fast 25 % der PatientInnen bereits vor dem Alter von sechs Monaten Merkmale einer Gallengangsobstruktion aufweisen können. Der klassische histopathologische Befund einer Gallengangsverengung ist bei Säuglingen mit Alagille-Syndrom selten.

**Dr. Thompson:** Ich denke, dass das äußerst wichtig ist, nicht wahr? Es ist inzwischen gut dokumentiert, dass es im Frühstadium zu einer Gallengangswucherung kommen kann, die einer Gallengangsatresie verblüffend ähnlich sein kann.

**Dr. Kamath:** Genau. Ich will damit nicht sagen, dass man keine Leberbiopsie machen soll. Aber ich schlage vor, dass man sich bei der Diagnose des Alagille-Syndroms nicht auf die Leberbiopsie verlassen sollte.

**Dr. Thompson:** Zum Glück gibt es andere Möglichkeiten.

**Dr. Kamath:** Genau. Das wirft die Frage, worauf man sich wirklich verlassen kann, nämlich auf eine molekulare Diagnose. Und glücklicherweise haben die meisten ÄrztInnen heute Zugang zu genetischen Panels. Bei einem klinisch definierten Patienten, bei einem Patienten mit Alagille-Syndrom, der die klinischen Kriterien erfüllt, kann man eine molekulare Diagnose stellen. Man kann bei etwa 95 % der Patienten eine Mutation im JAG1-Gen bestimmen. Denn es handelt sich um eine dominante Krankheit, im Gegensatz zu einer rezessiven Krankheit, wie sie bei vielen der seltenen Krankheiten, die man behandelt, vorkommt. Bei einer dominanten Krankheit ist es ziemlich einfach, eine molekulare Diagnose zu stellen. Würden Sie dem zustimmen?

**Dr. Thompson:** Auch hier besteht das Problem darin, dass sie zwar sensitiv, aber nicht völlig spezifisch ist. Ich denke, man sollte immer mit der Phänotypisierung beginnen und die Merkmale finden, die auf das Alagille-Syndrom hindeuten, und dann die Genetik zur Bestätigung heranziehen, anstatt sich auf die Genetik als primäres Instrument zur Diagnosestellung zu verlassen.

**Dr. Kamath:** Natürlich. Man geht also von einem cholestatischen Säugling aus. Ich denke, das ist wirklich die Art und Weise, wie man bei einem cholestatischen Säugling wahrscheinlich mit mindestens ein paar der zusätzlichen phänotypischen Merkmale, die wir besprochen haben, die Diagnose stellen kann.

Ich möchte aber noch einige andere Punkte ansprechen. Zum einen ist für die Diagnose des Alagille-Syndroms in der heutigen Zeit keine Leberbiopsie mehr erforderlich. Wenn eine Cholestase mit hohem GGT-Wert in Verbindung mit anderen phänotypischen Merkmalen und einer von Ihnen identifizierten Mutation vorliegt, ist eine Leberbiopsie nur zur Dokumentation einer Gallengangsobstruktion nicht mehr notwendig.

**Dr. Thompson:** Gibt es etwas, das Sie in Bezug auf den diagnostischen Stil hinzufügen möchten, Lorenzo?

**Dr. D'Antiga:** Ja, ich stimme dem Gesagten zu. Bei einer typischen Präsentation eines Säuglings mit Alagille würde man in meiner Einrichtung die Diagnose genauso stellen, wie Sie es dargelegt haben.

Der erste Punkt, wie Sie bereits erwähnten, wäre die Differenzierung der Krankheit von einer Gallengangsatresie. Wenn das Kind z. B. pigmentierten Stuhl oder eindeutige phänotypische Merkmale von Alagille hat, dann wären wir zufrieden. Wie Binita bereits sagte, würde man keine Leberbiopsie durchführen. Wir wären zufrieden, dass es sich nicht um eine biliäre Atresie handelt, sodass die Behandlung zunächst medizinisch erfolgen wird und später ein Gentest durchgeführt werden kann. Schwieriger ist es, wenn das Kind hypokolische oder acholische Stühle hat, dann würde das Verfahren dem entsprechen, das man bei einer Gallengangsatresie anwendet.

**Dr. Thompson:** Klar. Ausgezeichnet. Der Sinn einer endgültigen Diagnose ist, dass sie den Familien hilft, weil man ihnen eine Vorstellung von der Prognose und der Zukunft geben kann. Außerdem kann man an dieser Stelle damit beginnen, eine logische Abfolge von Maßnahmen einzuleiten, die hoffentlich den Ausgang der Krankheit verändern, mit denen man aber unbedingt die Symptome, die wir zu Beginn besprochen haben, in den Griff zu bekommen versucht.

Lorenzo, es wäre großartig, wenn Sie uns von hier aus weiterführen und einige der Informationen erörtern könnten, die uns helfen werden, wenn wir die Diagnose Alagille-Syndrom gestellt haben.

**Dr. D'Antiga:** Vielen Dank, Richard. Es gibt einen gut definierten, klinischen natürlichen Verlauf des Alagille-Syndroms aus der GALA-Studie, einer großen multizentrischen Studie unter der Leitung von Binita. Die wichtigsten Punkte in Bezug auf den natürlichen Verlauf sind, dass Kinder und Säuglinge mit Cholestase in der Regel leider ein schlechtes Outcome haben.

Wenn ein Kind schon früh im Leben an Cholestase erkrankt, besteht eine 50-prozentige Wahrscheinlichkeit auf eine Transplantation im Erwachsenenalter, also vor dem 18. Lebensjahr. Das kann auch anhand verschiedener Grade der Cholestase abgestuft werden. Wenn das Kind zum Beispiel einen Bilirubinwert von mehr als 10 Milligramm pro Deziliter hat, liegt die Chance, bis zum 18. Lebensjahr eine Transplantation zu erhalten, bei 70 bis 80 %. Es ist wichtig, mit diesen Informationen zu beginnen, um zu wissen, welches Ergebnis zu erwarten ist.

Natürlich gibt es Behandlungen, mit denen man versuchen kann, die Cholestase zu verbessern und damit in gewisser Weise das Fortschreiten der Lebererkrankung zu beeinflussen. In der Vergangenheit und auch heute noch verwendet man Ursodeoxycholsäure, die den Gallenfluss im Allgemeinen erhöht. Manchmal wird Cholestyramin eingesetzt, das Gallensäure bindet, allerdings mit relativ geringem Erfolg, insbesondere bei Kindern mit schwerer Cholestase.

Rifampicin könnte recht nützlich sein. Dabei handelt es sich um einen Cytochrom-Induktor. Dieser führt zu einer erhöhten Gallensäurehydroxylierung, was sehr nützlich ist, um den Juckreiz zu lindern, der, wie Sie erwähnten, das wichtigste Symptom ist, das die Lebensqualität beeinträchtigt und der auch einen Hinweis auf eine Transplantation darstellt. Es ist möglich, Gallensäure und Bilirubin durch eine kontinuierliche Nierenersatztherapie mit MARS, einer Art Hämodialyse, physikalisch zu entfernen. Aber wie Sie sich vorstellen können, hat das nur eine vorübergehende Wirkung. Andere Medikamente wie

Ondansetron, Naloxon und Naltrexon werden weniger häufig eingesetzt, und ich sollte sagen, dass sie keinen großen Einfluss auf die Cholestase haben.

**Dr. Thompson:** Das Wichtigste ist, Lorenzo, dass diese Medikamente und Mechanismen schon seit Langem eingesetzt werden. Keines dieser Medikamente und keiner dieser Mechanismen wurde jemals in randomisierten, kontrollierten Studien untersucht, es handelt sich also um sehr empirische Behandlungen. Anekdotisch betrachtet haben sie zwar eine Wirkung gezeigt, aber sie haben das Problem offensichtlich nicht gelöst, oder?

**Dr. D'Antiga:** Ja, auf jeden Fall. Es liegt kein Nachweis der Wirksamkeit vor. Eine weitere Strategie, die angewandt wurde, ist die Diversion des Gallengangs. Es handelt sich um eine chirurgische Gallengangsdiversion, eine Operation, die auf verschiedene Weise durchgeführt werden kann, entweder von außen oder von innen. Dabei kann es sich um eine teilweise oder vollständige Diversion des Gallengangs handeln. Das führt zu einer Störung des enterohepatischen Kreislaufs und damit zu einer Verringerung des Gallensäurepools.

Es ist wichtig zu wissen, dass es jetzt neue Medikamente gibt, die als Wirkmechanismus die Gallenablenkung ersetzen könnten, nämlich IBAT-Hemmer, Hemmer des ilealen Gallensäuretransporters. Diese IBAT-Hemmer binden sich an den Gallensäuretransporter und stören den enterohepatischen Kreislauf der Gallensäure, wodurch die Serumgallensäure im Blut reduziert und die Ausscheidung in den Stuhl erhöht wird. Das Ergebnis ist eine Verringerung des enterohepatischen Kreislaufs der Gallensäure und damit eine Verringerung der Cholestase.

Das Medikament wurde in den USA für diese Erkrankung zugelassen. Der IBAT-Hemmer, der in den USA und auch in der EU zugelassen ist, ist Maralixibat. Dieser hat sich in der multizentrischen placebokontrollierten Phase-II-Studie mit einem besonderen Design, nämlich einer randomisierten Medikamentenentzugsstudie, als sehr wirksam erwiesen. Grundsätzlich werden die PatientInnen nach 18 Behandlungswochen randomisiert, und zwischen Woche 18 und Woche 22 findet für einen Monat eine placebokontrollierte Wartezeit statt.

Während dieses Entzugs ist es ganz klar, dass der Patient, der Placebo anwendet, einen Wirkungsverlust in Form eines raschen Anstiegs der Gallensäure im Serum hat, der dann schließlich auf die Wiederaufnahme der Behandlung anspricht. Das Gleiche gilt für den Juckreiz. In der Studie, die letztes Jahr im Lancet veröffentlicht wurde, zeigt sich beim Absetzen des Medikaments und des Placebos in den Wochen 18 und 22 ein deutlicher Verlust der Wirksamkeit in der Gruppe, die das Placebo einnimmt. Dies zeigt, dass sich das Medikament sowohl in Bezug auf die Gallensäure als auch auf den Juckreiz als sehr wirksam erweist.

Ein weiteres Medikament, das für die Behandlung des Alagille-Syndroms untersucht wird und ebenfalls ein IBAT-Hemmer ist, ist Odevixibat. Es ist in den USA und in Europa für die Behandlung von PFIC zugelassen. In dieser Studie wird es derzeit beim Alagille-Syndrom geprüft. Vor Kurzem wurde eine Studie vorgestellt, deren Ergebnisse jedoch noch vorläufig sind. Auch in dieser Studie sind die Ergebnisse recht vielversprechend, was das Ansprechen, den Rückgang des Gallensäurespiegels während der Behandlung bei Alagille-PatientInnen und auch den Juckreiz betrifft.

Diese IBAT-Hemmer sind recht gut verträgliche Arzneimittel, da sie vom Magen-Darm-System nicht oder nur minimal absorbiert werden. Die einzigen milden unerwünschten Wirkungen sind Magen-Darm-Beschwerden und arzneimittelbedingter Durchfall, von dem zwischen 5 und 10 % der PatientInnen

betroffen sind. Diese sind in der Regel reversibel und führen nicht unbedingt zum Absetzen des Medikaments. Es wurde sehr gut vertragen.

Dies sind die wichtigsten Behandlungsmöglichkeiten für das Alagille-Syndrom. Diese neuen Medikamente sind sehr vielversprechend und könnten den natürlichen Verlauf der Krankheit verändern. Ich bin auf Ihre Kommentare dazu gespannt.

**Dr. Thompson:** Ich finde es großartig, dass diese Medikamente jetzt zur Verfügung stehen. Wie Sie richtig sagen, ist eines davon für die Behandlung von Juckreiz bei Alagille zugelassen. Wir haben bei beiden Medikamenten sehr deutliche Veränderungen bei Juckreiz und der Gallensäure festgestellt.

Im Moment verlässt man sich nur auf biochemische und symptomatische Veränderungen, aber wie können Sie sich vorstellen, dass sie in Zukunft eingesetzt werden, Binita? Glauben Sie, dass diese Medikamente als Erstlinienbehandlung eingesetzt werden, oder glauben Sie, dass man sie in Kombination mit anderen Medikamenten verwenden wird? Die notwendigen Informationen liegen noch nicht vor, nicht wahr?

**Dr. Kamath:** Nein. Die Informationen liegen noch nicht vor. Ich möchte nur eine Anmerkung machen, bevor ich Ihre Frage konkret beantworte, Richard. Dabei geht es darum, die Auswirkungen auf die Familien zu berücksichtigen. Die Familien erzählen, dass sie das Gefühl haben, ein neues Kind zu haben, wenn diese Medikamente ihre Wirkung zeigen. Ich denke, das ist ziemlich außergewöhnlich und ich finde es aufregend.

Wie werden diese in der Zukunft eingesetzt? Nun, ich denke, man wird sie auf jeden Fall bei der Behandlung von Juckreiz einsetzen, der bekanntlich die Hauptindikation für eine Lebertransplantation beim Alagille-Syndrom ist. Man sollte sich vor Augen halten, dass es sich in der Regel um eine gemischte Entscheidung handelt. Es geht nicht nur um die Biochemie, Wachstumsstörungen und vielleicht den Xanthom-Pruritus. Juckreiz wird bei den meisten der PatientInnen als einer der Hauptindikatoren aufgeführt. Wenn man also Juckreiz effektiver behandelt, könnte man bezüglich einer Lebertransplantation dann anders vorgehen? Könnte man bei einigen PatientInnen die Notwendigkeit einer Lebertransplantation hinauszögern oder sogar ganz vermeiden?

Ich denke, das ist der Punkt, an dem man sich für die Zukunft orientieren sollte. Ich halte das Konzept der Kombination dieser Medikamente für sehr verlockend. Da es sich um nicht resorbierbare Medikamente handelt, sollte man über verschiedene Ziele in der Leber selbst nachdenken, die in Kombination verwendet werden könnten. Ich denke, wir befinden uns in aufregenden Zeiten für die pädiatrische Cholestase.

**Dr. Thompson:** Im Moment werden sie natürlich häufig in Kombination mit Ursodeoxycholsäure und Rifampicin eingesetzt, was Lorenzo bereits erwähnt hat. Da die Wirkmechanismen recht unterschiedlich sind, kann es durchaus sein, dass man das auch weiterhin tun wird. Lorenzo, was denken Sie?

**Lorenzo D'Antiga:** Ja, auf jeden Fall. Ursodeoxycholsäure und Rifampicin werden weiterhin verwendet. Ich denke, es ist eine sehr aufregende Zeit, aber man muss noch eine Menge lernen. Ich denke, am Ende wird man sehen müssen, ob auch die PatientInnen mit der schlimmsten Cholestase Vorteile von der Behandlung erfahren, denn je schlimmer die Cholestase ist, desto geringer ist die Ausscheidung von Gallensäure. Wahrscheinlich werden die Medikamente, die man in der Vergangenheit verwendet hat, z. B. Rifampicin, den ÄrztInnen weiterhin zur Verfügung stehen.

**Dr. Thompson:** Ja, danke sehr. Das ist ein wirklich guter Punkt. Binita, Lorenzo, vielen Dank für Ihre tollen Beiträge. Ich hoffe, es ist klar geworden, dass man heute im Vergleich zu vor ein paar Jahren in einer glücklichen Lage ist, was die Art der verfügbaren Diagnostika angeht, um eine Diagnose des Alagille-Syndroms zu stellen, sowie, dass man immer noch auf die grundlegenden klinischen Schlüsselmerkmale angewiesen ist, um zu diesem Punkt zu gelangen.

Aber die genetische Diagnose ist hilfreich, und man hat jetzt zum Beispiel Daten aus der GALA-Studie, die viel mehr Details über die Prognose zeigen. Man hat frühe biochemische Merkmale, wie Lorenzo gezeigt hat. Selbst etwas so Einfaches wie der Bilirubinwert in den ersten Lebensjahren kann Aufschluss über die langfristigen Auswirkungen der Krankheit geben.

Dann sind wir von einigen Medikamenten, die in der Vergangenheit eingesetzt wurden und die nicht zugelassen sind und nie Gegenstand randomisierter kontrollierter Studien waren, zu den chirurgischen Eingriffen übergegangen. Es gibt jetzt Medikamente, die sich nachweislich auf Juckreiz und biochemische Merkmale auswirken. Ich bin optimistisch, dass sich dadurch der natürliche Verlauf dieser Krankheiten, insbesondere des Alagille-Syndroms, ändern wird.

Nochmals vielen Dank, Binita und Lorenzo. Ich denke, unser Gespräch hat viel Spaß gemacht, und ich hoffe, es war lehrreich für die ZuhörerInnen. Bitte beantworten Sie im Anschluss die folgenden Fragen und füllen Sie auch die Bewertung aus, denn das ist wirklich sehr hilfreich.

*Diese Mitschrift wurde nicht redigiert.*

### **Besondere Hinweise zu Geltungsbereich und Verwendung**

Dieses Dokument ist nur für Schulungszwecke bestimmt. Für die Lektüre dieses Dokuments werden keine CME-Credits (Continuing Medical Education bzw. ärztliche Fortbildung) vergeben. Wenn Sie an diesem Fortbildungsangebot teilnehmen möchten, besuchen Sie bitte [www.medscape.org/viewarticle/988503](http://www.medscape.org/viewarticle/988503).

Bei Fragen zum Inhalt dieser Fortbildungsmaßnahme wenden Sie sich bitte an deren Anbieter unter [CME@medscape.net](mailto:CME@medscape.net).

Für technische Unterstützung kontaktieren Sie bitte [CME@medscape.net](mailto:CME@medscape.net)

Die oben vorgestellte Fortbildungsmaßnahme kann simulierte, fallbasierte Szenarien beinhalten. Die in diesen Szenarien dargestellten PatientInnen sind fiktiv, und ein Zusammenhang mit einem tatsächlichen PatientInnen ist nicht beabsichtigt und sollte auch nicht hergestellt werden.

Das hier präsentierte Material spiegelt nicht notwendigerweise die Ansichten von Medscape, LLC, oder von Unternehmen wider, die Bildungsprogramme auf [medscape.org](http://medscape.org) unterstützen. In diesen Materialien werden möglicherweise therapeutische Produkte besprochen, die nicht von der US-amerikanischen Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde (US Food and Drug Administration, FDA) zugelassen sind, sowie Off-Label-Anwendungen von zugelassenen Produkten. Vor der Anwendung der besprochenen therapeutischen Produkte sollte eine qualifizierte medizinische Fachkraft konsultiert werden. Die Leser sollten alle Informationen und Daten überprüfen, bevor sie Patienten behandeln oder die in dieser Fortbildung beschriebenen Therapien anwenden.

Medscape Education © 2023 Medscape LLC