Ursodeoxycholsäure

Charakterisierung

IUPAC (englisch): 3*α*,7*β*-Dihydroxy-5*β*-cholan-24-säure 3α,7β-Dihydroxy-5β-cholan-24-oic acid
Synonym: Ursodiol; Kurzform: UDCA
Summenformel: $C_{24}H_{40}O_4$
Molekulargewicht: 392.6 g/mol
Pharmakologische Wirkstoffklasse: Gallengang-Therapeutikum, Choleretikum

Wirkungsweise

Ursodeoxycholsäure (UDCA) ist eine hydrophile natürliche Gallensäure, die physiologisch in kleinen Mengen in der menschlichen Galle vorhanden ist. Nach oraler Verabreichung bewirkt UDCA eine Verminderung der Cholesterinsättigung in der Galle durch Hemmung der Cholesterinabsorption im Darm und Senkung der Cholesterinsekretion in die Galle [1]. Bei cholestatischen Lebererkrankungen scheint der positive Effekt über verschiedene Mechanismen erreicht zu werden: Förderung der beeinträchtigten hepatobiliären Sekretion, Hemmung der galleninduzierten Hepatozyten-Apoptose, Hemmung der Zellschädigung durch die Galle, Förderung der calciumabhängigen Chlorid-/Bicarbonationen-Sekretion in die Galle [2]. Die allmähliche Auflösung von Cholesterin-Gallensteinen erfolgt vermutlich durch Dispersion des Cholesterins und Bildung von Flüssigkristallen [1,3].

Pharmakokinetik

Nichtschwangere

Die Kinetik von UDCA wird durch die hohe hepatische Extraktion und den enterohepatischen Kreislauf dominiert [4]. Für die therapeutische Effektivität ist nicht die Plasmakonzentration relevant, sondern die Konzentration in der Gallenflüssigkeit. *Absorption:* Die Absorption der unveränderten - und damit protonierten - schwachen Säure UDCA im oberen GI-Trakt ist aufgrund ihrer geringen Wasserlöslichkeit unvollständig und verzögert und beträgt max. 30-40% [4-7]. Die Löslichkeit ist abhängig vom pH-Wert und bei pH 8.5 am grössten [5]. Die Absorption geschieht passiv via Diffusion im oberen Gastrointestinal-Trakt (Jejunum und Ileum) und aktiv im distalen Ileum [8]. Nach Einnahme von therapeutischen UDCA-Dosen wird eine Anreicherung von 30-60% in der Gallenflüssigkeit erreicht [4,9]. Die Extraktionsrate in die Leber beträgt ca. 50% [10,11]. Die maximale Plasmakonzentration wird nach ca. 2-4 Std. erreicht [5,12,13]. Zum Teil wurde ein Doppelpeak-Serumprofil beobachtet mit einem Peak nach ca. 60 Min. und einem zweiten nach ca. 3 Std. [8,14]. *Metabolismus und Elimination:* UDCA wird in der Leber mit Glycin (hauptsächlich) und Taurin konjugiert, biliär ausgeschieden und tritt dann in den entero-hepatischen Kreislauf ein [13]. Nicht (mehr) absorbierte UDCA wird im Kolon zum grössten Teil von intestinalen Bakterien zur (hepatotoxischen) Lithocholsäure metabolisiert, wovon ein Teil (ca. 20%) absorbiert, in der Leber sulfatiert bzw. konjugiert und hauptsächlich via Niere ausgeschieden wird. Der grösste Teil wird aber via Fäzes ausgeschieden [4]. Die Elimination folgt einer Kinetik 1. Ordnung [12]. Die biologische Halbwertzeit der UDCA liegt nach einer einzelnen Gabe bei 3.5–5.8 Tagen [15].

Schwangerschaft

Es liegen keine Pharmakokinetik-Untersuchungen bei Schwangeren vor. UDCA geht ebenso wie andere Gallensäuren natürlicherweise via Plazenta von der Mutter zum

© 2016 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Fetus und vom Fetus zur Mutter über. Die Leber des Fetus produziert schon sehr früh Gallensäuren, die über die Plazenta zur Mutter, die normalerweise tiefere Spiegel als der Fetus hat abgeführt werden [16]. Im Fall einer Cholestase der Mutter kehrt sich der Gallensäuren-Gradient um, was zu einer Akkumulation von potentiell toxischen Gallensäuren im Fetus führt [17-19].

Stillzeit, gestillte Neugeborene/Kinder

UDCA scheint, wenn überhaupt, nur in geringem Mass in die Muttermilch überzugehen [20-22].

Anwendung

- Auflösung von Cholesterin-Gallensteinen, Vor- und Nachbehandlung bei der Gallensteinzertrümmerung; schmerzhafte dyspeptische Beschwerden, Fettunverträglichkeit, Flatulenz biliären Ursprungs; primär biliäre Zirrhose (PBC) (Stadium I-III) [1].
- Im off-label use: Primär sklerosierende Cholangitis (PSC); intrahepatische Schwangerschaftscholestase (ICP).
- **In der Schwangerschaft** kann es aufgrund der hormonellen Veränderungen (kontinuierliches Ansteigen von Östrogen und Progesteron) zu vermehrtem Auftreten von bestimmten Lebererkrankungen kommen (Gallensteine, intrahepatische Schwangerschaftscholestase) [23,24]. Das Risiko für Gallensteine und Gallengriess ("Biliary sludge") ist bei Schwangeren deutlich erhöht: die Inzidenz beträgt bis 30%, postpartum 12%. Die Cholesterin-Konzentration in der Galle steigt zudem vom ersten zum dritten Trimester an [25]. Im Falle der intrahepatischen Schwangerschaftscholestase (Inzidenz etwa 1%) können die Symptome (starker Juckreiz) für die Mutter zwar sehr unangenehm sein, gefährlich sind sie jedoch normalerweise nicht. Allerdings bergen sie das Risiko für eine erhöhte kindliche Morbidität und Mortalität (Frühgeburtlichkeit, Mekoniumverfärbung des Fruchtwassers, fetal distress und Totgeburt) [26-28].

Dosierung

Die Dosierungen liegen für alle Indikationen im Bereich zwischen 8-15 mg/kg/d [1]; bei der intrahepatischen Schwangerschaftscholestase überwiegend bei 15 mg/kg/d bzw. 600-1000 mg/d.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Schwangerschaftsunspezifisch

Leichte Magen-Darm-Symptome wie Diarrhöe, Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen [1,29,30].

Schwangerschaft

Fetus/Neugeborene

Die meisten Studien konzentrieren sich auf die Effektivität der UDCA in der Behandlung der Symptome der ICP bei der Mutter mit dem Ziel, die Risiken durch die ICP für den Feten zu reduzieren; die Sicherheit für den Fetus bzw. für das Neugeborene ist dabei meist nicht der Fokus.

Ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2013 [31] zur Effektivität und Sicherheit von therapeutischen Interventionen bei Frauen mit intrahepatischer Schwangerschafts-Cholestase beinhaltete auch 14 RCTs, die den Effekt von UDCA untersuchten (n=7 vs. Placebo [32-38], n=5 vs. S-Adenosylmethionin [36,39-42] und je n=1 vs. Dexamethason [34] bzw. Cholestyramin [43]). Die totale Anzahl Schwangerschaften unter

© 2016 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Behandlung von UDCA war n=314. UDCA zeigte im Vergleich zu Placebo eine Verbesserung des Pruritus in 5 von 7 Studien. Es gab signifikant weniger Frühgeburten unter UDCA (RR 0.46; 95% CI 0.28 - 0.73; zwei Studien, 179 Frauen). Auch gab es weniger Anzeichen von fetalem Stress im Vergleich zu Placebo (RR 0.67; 95% CI 0.22 - 2.02; 304 Frauen), es trat seltener Mekonium im Fruchtwasser auf und das Geburtsgewicht war höher; alle drei Resultate waren nicht signifikant. Unerwünschte Effekte anatomischer oder physiologischer Art beim Fetus oder Neugeborenen wurden nicht beschrieben.
Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2014 [44] zeigte, dass die Behandlung der intrahepatischen Schwangerschafts-Cholestase mit UDCA nicht mit einem erhöhten Risiko für kongenitale Fehlbildungen verbunden ist; im Gegenteil, UDCA wird empfohlen, um Komplikationen für die Mutter und das Kind zu reduzieren. Die Daten stammen aus 17 Studien mit 11 randomisierten (625 Schwangerschaften) [32-37,39-41,43,45] und 6 nicht randomisierten Studien (211 Schwangerschaften) [22,29,46-49]. Bei 73 % (alle Studien) und 82% (RCTs) bzw. 100% (nicht randomisierte Studien) der Frauen unter UDCA nahm der Pruritus ab und die Leberfunktionsteste zeigten bessere Werte. UDCA führte zu weniger Frühgeburten (alle Studien: RR 0.57; 95% CI 0.40 - 0.83; RCTs: RR 0.62; 95% CI 0.41 - 0.94; nicht randomisierte Studien: RR 0.39; 95% CI 0.24 - 0.66) und einem geringeren Bedarf an intensiv-medizinischer Betreuung des Neugeborenen (alle Studien: RR 0.46; 95% CI 0.23 - 0.91, p = 0.026). Zwei weitere Meta-Analysen kamen zu ähnlichen Ergebnissen [50,51].
In Einzeluntersuchungen von Schwangeren mit der Diagnose einer ICP [30,52] oder PBC [53,54] bzw. primär sklerosierender Cholangitis [55] und Dosen von 300-1500 mg UDCA/Tag vorzugsweise im 2. und 3. Trimenon zeigten die Ergebnisse keine speziellen unerwünschten Wirkungen beim Fetus und Neugeborenen. Momentan läuft eine Folgestudie von PITCH [32], die sich auch auf das bisher noch ungenügend untersuchte fetale und neonatale Outcome konzentriert [27].

Postpartale Phase

Eine Studie zur Effektivität von UDCA bei ICP verfolgte die Mütter (n=32) postpartal und die Neugeborenen (n=34) [29]. Die Therapie mit UDCA reduzierte den Pruritus ($p<0.05$), das Serum-Bilirubin, den ALT-Wert ($p<0.05$) und die Gallensäuren im Vergleich zur Kontrollgruppe (Placebo). Kinder von Müttern unter UDCA hatten ein ca. 500 g grösseres Geburtsgewicht (2882 ± 582 g vs. 2385 ± 582 g; $p<0.01$) und mit drei Monaten waren alle Kinder normal entwickelt. Beim späteren Follow-up zeigten sich die zur Verfügung stehenden Mütter und Kinder als gesund bzw. normal entwickelt.

Stillzeit/Gestillte Kinder

In der Studie von Efe [53] erhielten die meisten der total 106 Schwangeren mit primärer biliärer Zirrhose UDCA auch in der Stillzeit. Dabei wurden keine UAW beim Kind gesehen.
Zwei Fallberichte von stillenden Frauen mit primär biliärer Zirrhose zeigten weder bei der Mutter noch beim gestillten Säugling UAW. UDCA war nur in sehr geringen Mengen oder gar nicht in der Muttermilch vorhanden [20,21]. Diese Resultate wurden durch eine Studie bestätigt, in welcher UDCA im Colostrum von Frauen mit ICP minim und in der reifen Milch nicht mehr nachweisbar war [22].

© 2016 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Empfehlungen
Fachgesellschaften

- **American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) [56], Italian Association for the Study of the Liver (AISF) [57], American College of Gastroenterology (ACG) [58], Brazilian Society of Hepatology [59]:** UDCA wird bei Schwangeren (mit diversen Diagnosen) empfohlen; es soll wenn möglich jedoch erst nach dem 1. Trimenon eingesetzt werden.
- **European Association for the Study of the Liver (EASL) [60]:**
  "UDCA ameliorates pruritus and improves serum liver tests (I/B1) in ICP, but there are insufficient data concerning protection against fetal complications (II-1/C2)."
  "UDCA can be administered to pregnant women with cholestatic liver diseases during the second or third trimesters, when the patients are symptomatic (I/B1)."
- **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) [61]:**
  "There is no evidence that any specific treatment improves fetal or neonatal outcomes. All such therapies should be discussed with the individual woman with this in mind."
  "Ursodeoxycholic acid (UDCA) improves pruritus and liver function in women with obstetric cholestasis (Class 1+, Level A)."
  "Women should be informed of the lack of robust data concerning protection against stillbirth and safety to the fetus or neonate (Recommended best practice)."

Fachorganisationen

- **Embryotox [62]:**
  Schwangerschaft: Planung einer Therapie oder Planung einer Schwangerschaft unter Therapie: Ursodeoxycholsäure ist während der ersten drei Schwangerschaftsmonate möglichst zu meiden. Eine Ausnahme stellt die primär biliäre Zirrhose dar, die ggf. durchgängig mit Ursodeoxycholsäure behandelt werden muss. Bei Schwangerschaftscholestase darf dieses Mittel verordnet werden.
  Konsequenzen nach Anwendung in der Schwangerschaft: Ursodeoxycholsäure sollte nach Bekanntwerden der Schwangerschaft abgesetzt werden, wenn die Grunderkrankung dies zulässt. Eine sonographische Feindiagnostik zur Bestätigung einer normalen vorgeburtlichen Entwicklung kann angeboten werden.
  Besser erprobte Alternativen: Keine.
  Stillzeit: Eine Therapie mit Ursodeoxycholsäure, z.B. bei primär biliärer Zirrhose, erfordert nicht zwangsläufig eine Einschränkung des Stillens.

Nicht verfügbar: AAP, ACOG, DGGG, SGGG, SOGC

Empfehlung der SAPP
UDCA ist Mittel der Wahl bei ICP. Die bisherigen Daten zeigen keine unerwünschten Wirkungen von UDCA auf den Feten - insbesondere kein erhöhtes Risiko für eine Teratogenität bei Anwendung im 1.,2. und 3. Trimenon; für das erste Trimenon ist die Datenlage sehr spärlich, weshalb man die Therapie nach dem 1. Trimenon ansetzen sollte. Umstritten ist, ob UDCA v.a. bei ICP einen positiven Einfluss auf die vermuteten negativen Effekte der Grunderkrankung für das Kind hat. UDCA ist in der Muttermilch kaum nachweisbar, so dass das Risiko für UAW beim gestillten Kind klein ist.

© 2016 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Literatur

Cochrane Database Review
[31] Gurung V, Middleton P, Milan SJ, Hague W, Thornton JG. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2013;(6):CD000493.

Metaanalysen
[44] Grand'Maison S, Durand M, Mahone M. The effects of ursodeoxycholic acid treatment for intrahepatic cholestasis of pregnancy on maternal and fetal outcomes: a meta-analysis including non-randomized studies. J Obstet Gynaecol Can 2014;36:632-41.
[50] Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, Glantz A, Kondrackiene J, Binder T, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. Gastroenterology 2012;143:1492-501.
[51] Zhou F, Gao B, Wang X, Li J. [Meta-analysis of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine for improving the outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi 2014;22:299-304.

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)
[32] Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. BMJ 2012;344:e3799.
[33] Diaferia A, Nicastri PL, Tartagni M, Loizzi P, Iacovizzi C, Di Leo A. Ursodeoxycholic acid therapy in pregnant women with cholestasis. Int J Gynaecol Obstet 1996;52:133-40.
[34] Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. Hepatology 2005;42:1399-405.
[35] Liu Y, Qiao F, Liu H, Liu D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intraheptic cholestasis of pregnancy. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci 2006;26:350-2.
[36] Nicastri PL, Diaferia A, Tartagni M, Loizzi P, Fanelli M. A randomised placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1998;105:1205-7.
[37] Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernandez I, Sandoval L, Almuna R, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. J Hepatol 1997;27:1022-8.
[38] Joutsiniemi T, Timonen S, Leino R, Palo P, Ekblad U. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial. Arch Gynecol Obstet 2014;289:541-7.
[39] Binder T, Salaj P, Zima T, Vitek L. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Perinat Med 2006;34:383-91.
[41] Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, Assi F, Cameroni I, Pezzullo JC, et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-l-methionine in the treatment of gestational cholestasis. BJOG 2004;111:17-21.
[42] Zhang L, Liu XH, Qi HB, Li Z, Fu XD, Chen L, et al. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a multi-centered randomized controlled trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2015;19:3770-6.
[43] Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Gastroenterology 2005;129:894-901.
[45] Isla C, Cappelletti C, Tielli G, Ameigeiras B, Caifa H, Dunaiewsky A, et al. Value of ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy [abstract]. American Association for the Study of Liver Diseases 1996;110:1219.

Kontrollierte klinische Studien
[22] Brites D, Rodrigues CM. Elevated levels of bile acids in colostrum of patients with cholestasis of pregnancy are decreased following ursodeoxycholic acid therapy [see comemnts]. J Hepatol 1998;29:743-51.
[29] Zapata R, Sandoval L, Palma J, Hernandez I, Ribalta J, Reyes H, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12-year experience. Liver Int 2005;25:548-54.

© 2016 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

[40] Floreani A, Paternoster D, Melis A, Grella PV. S-adenosylmethionine versus ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: preliminary results of a controlled trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996;67:109-13.
[46] Laifer SA, Stiller RJ, Siddiqui DS, Dunston-Boone G, Whetham JC. Ursodeoxycholic acid for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Matern Fetal Med 2001;10:131-5.
[48] Milkiewicz P, Gallagher R, Chambers J, Eggington E, Weaver J, Elias E. Obstetric cholestasis with elevated gamma glutamyl transpeptidase: incidence, presentation and treatment. J Gastroenterol Hepatol 2003;18:1283-6.
[49] Rodrigues CM, Marin JJ, Brites D. Bile acid patterns in meconium are influenced by cholestasis of pregnancy and not altered by ursodeoxycholic acid treatment. Gut 1999;45:446-52.
[52] Grymowicz M, Czajkowski K, Smolarczyk R. Pregnancy course in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy treated with very low doses of ursodeoxycholic acid. Scand J Gastroenterol 2016;51:78-85.

Fall-Kontroll-Studien

[30] Joutsiniemi T, Timonen S, Linden M, Suvitie P, Ekblad U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: observational study of the treatment with low-dose ursodeoxycholic acid. BMC Gastroenterol 2015;15:92.
[47] Mazzella G, Rizzo N, Azzaroli F, Simoni P, Bovicelli L, Miracolo A, et al. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effects on primary bile acids in babies and mothers. Hepatology 2001;33:504-8.
[54] Floreani A, Infantolino C, Franceschet I, Tene IM, Cazzagon N, Buja A, et al. Pregnancy and primary biliary cirrhosis: a case-control study. Clin Rev Allergy Immunol 2015;48:236-42.

Fallserien und -berichte

[55] Wellge B, Sterneck M, Teufel A, Rust C, Franke A, Schreiber S, et al. Pregnancy in primary sclerosing cholangitis. Gut 2011;60:1117-21.
[20] Vitek L, Zelenkova M, Bruha R. Safe use of ursodeoxycholic acid in a breast-feeding patient with primary biliary cirrhosis. Dig Liver Dis 2010;42:911-2.
[21] Rudi J, Schonig T, Stremmel W. Therapy with ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis in pregnancy. Z Gastroenterol 1996;34:188-91.

Pharmakokinetik

[2] Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2006;3:318-28.
[3] Igimi H, Carey MC. pH-Solubility relations of chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids: physical-chemical basis for dissimilar solution and membrane phenomena. J Lipid Res 1980;21:72-90.
[4] Hofmann AF. Pharmacology of ursodeoxycholic acid, an enterohepatic drug. Scand J Gastroenterol Suppl 1994;204:1-15.
[5] Simoni P, Cerre C, Cipolla A, Polimeni C, Pistillo A, Ceschel G, et al. Bioavailability study of a new, sinking, enteric-coated ursodeoxycholic acid formulation. Pharmacol Res 1995;31:115-9.
[6] Walker S, Rudolph G, Raedsch R, Stiehl A. Intestinal absorption of ursodeoxycholic acid in patients with extrahepatic biliary obstruction and bile drainage. Gastroenterology 1992;102:810-5.
[7] Stiehl A, Raedsch R, Rudolph G. Ileal excretion of bile acids: comparison with biliary bile composition and effect of ursodeoxycholic acid treatment. Gastroenterology 1988;94:1201-6.
[8] Parquet M, Metman EH, Raizman A, Rambaud JC, Berthaux N, Infante R. Bioavailability, gastrointestinal transit, solubilization and faecal excretion of ursodeoxycholic acid in man. Eur J Clin Invest 1985;15:171-8.
[9] Ward A, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Ursodeoxycholic acid: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. Drugs 1984;27:95-131.
[10] Ewerth S, Angelin B, Einarsson K, Nilsell K, Bjorkhem I. Serum concentrations of ursodeoxycholic acid in portal venous and systemic venous blood of fasting humans as determined by isotope dilution-mass spectrometry. Gastroenterology 1985;88:126-33.
[11] Marigold JH, Bull HJ, Gilmore IT, Coltart DJ, Thompson RP. Direct measurement of hepatic extraction of chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid in man. Clin Sci (Lond) 1982;63:197-203.
[12] Setchell KD, Galzigna L, O'Connell N, Brunetti G, Tauschel HD. Bioequivalence of a new liquid formulation of ursodeoxycholic acid (Ursofalk suspension) and Ursofalk capsules measured by plasma pharmacokinetics and biliary enrichment. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:709-21.

© 2016 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

[13] Williams CN, Al-Knawy B, Blanchard W. Bioavailability of four ursodeoxycholic acid preparations. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:1133-9.
[14] Colombo C, Roda A, Roda E, Piceni Sereni L, Maspero D, Giunta AM, et al. Evaluation of an oral ursodeoxycholic acid load in the assessment of bile acid malabsorption in cystic fibrosis. Dig Dis Sci 1983;28:306-11.
[15] Crosignani A, Setchell KD, Invernizzi P, Larghi A, Rodrigues CM, Podda M. Clinical pharmacokinetics of therapeutic bile acids. Clin Pharmacokinet 1996;30:333-58.
[16] Monte MJ, Rodriguez Bravo T, Macias RI, Bravo P, el Mir MY, Serrano MA, et al. Relationship between bile acid transplacental gradients and transport across the fetal-facing plasma membrane of the human trophoblast. Pediatr Res 1995;38:156-63.
[18] Estiu MC, Monte MJ, Rivas L, Moiron M, Gomez-Rodriguez L, Rodriguez-Bravo T, et al. Effect of ursodeoxycholic acid treatment on the altered progesterone and bile acid homeostasis in the mother-placenta-foetus trio during cholestasis of pregnancy. Br J Clin Pharmacol 2015;79:316-29.
[19] Geenes V, Lövgren Sandblom A, Benthin L, Lawrance D, Chambers J, Gurung V, et al. The reversed feto-maternal bile acid gradient in intrahepatic cholestasis of pregnancy is corrected by ursodeoxycholic acid. PLoS One 2014;9:e83828-e.

Reviews

[17] Brites D. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: changes in maternal-fetal bile acid balance and improvement by ursodeoxycholic acid. Ann Hepatol 2002;1:20-8.
[23] Ahmed K, Almashhrawi A, Rahman R, Hammoud G, Ibdah J. Liver diseases in pregnancy: diseases unique to pregnancy. World J Gastroenterol 2013;19:7639-46.
[24] Lee N, Brady C. Liver disease in pregnancy. World J Gastroenterol 2009;15:897-906.
[25] de Bari O, Wang TY, Liu M, Paik CN, Portincasa P, Wang DQ. Cholesterol cholelithiasis in pregnant women: pathogenesis, prevention and treatment. Ann Hepatol 2014;13:728-45.
[26] Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Clin Liver Dis 2016;20:177-89.
[27] Ovadia C, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Recent advances. Clin Dermatol 2016;34:327-34.
[28] Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. World J Gastroenterol 2015;21:7134-41.
[53] Efe C, Kahramanoglu-Aksoy E, Yilmaz B, Ozseker B, Takci S, Roach EC, et al. Pregnancy in women with primary biliary cirrhosis. Autoimmun Rev 2014;13:931-5.

Fachinformationen

[1] Arzneimittelinformation der Schweiz. https:// compendium.ch; www.swissmedicinfo.ch
[62] www.embryotox.de

Empfehlungen

[56] AASLD: Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. Hepatology 2000;31:1005-13.
[57] AISF: Italian Association for the Study of the Liver. AISF position paper on liver disease and pregnancy. Dig Liver Dis 2016;48:120-37.
[58] ACG: Tran T, Ahn J, Reau N. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. Am J Gastro-enterol 2016;111:176-94.
[59] Brazilian society of hepatology: Bittencourt PL, Cancado EL, Couto CA, Levy C, Porta G, Silva AE, et al. Brazilian society of hepatology recommendations for the diagnosis and management of autoimmune diseases of the liver. Arq Gastroenterol 2015;52 Suppl 1:15-46.
[60] EASL: European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol 2009;51:237-67.
[61] ROCG: Obstetric Cholestasis. Green-top Guideline No. 43 (2011).

Die den Aussagen in der Monographie zugrundeliegende Literatur kann in ihrer **Evidenz** graduiert werden, z.B. in Evidenzlevel 1-5 nach der Skala des Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford
http://www.cebm.net/?o=1025
https://www.essentialevidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford

© 2016 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Datum
21.10.2016 (1. Version). Autorin: SL

© 2016 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.