

Behandlung der primär biliären Cholangitis (PBC) im Wandel: Chancen und Grenzen moderner Zweitlinienoptionen

Art der Erkrankung, primäre Therapie und Therapieansprechen

Bei der primär biliären Cholangitis (PBC) handelt es sich um eine chronische cholestatische, autoimmun vermittelte Lebererkrankung, die sich vor allem gegen die kleinen Gallengänge richtet. Die Pathogenese ist unklar. Eine genetische Prädisposition, Rauchen, Xenobiotika und eine Veränderung des intestinalen Mikrobioms werden als Kofaktoren diskutiert (1). Die Erkrankung kommt mehrheitlich bei postmenopausalen Frauen vor. Die Symptomatik ist schleichend (zu Beginn häufig Müdigkeit und Juckreiz). Die Diagnose beruht auf dem Nachweis einer erhöhten alkalischen Phosphatase, antimitochondrialer Antikörper bzw. PBC-spezifischer Antikörper sowie dem typischen histologischen Bild. Zwei von drei Kriterien sind notwendig (2). Patienten mit der Diagnose einer PBC haben eine kürzere Überlebenszeit als ein entsprechendes Kollektiv aus der Allgemeinbevölkerung. Fünfzig Prozent der Patienten, bei denen die Diagnose im asymptomatischen Stadium gestellt wurde, werden innerhalb von zehn Jahren symptomatisch. Primär symptomatische und ältere Patienten (> 50 Jahre) haben eine schlechtere Prognose. Unter den Laborwerten sind vor allem eine hohe alkalische Phosphatase (AP) und der Serum-Bilirubin-Wert (B) prognostisch (siehe unten).

Therapie und Definition des Ansprechens auf Ursodesoxycholsäure (UDCA)

Die Therapie der Wahl ist für Patienten mit gesicherter Diagnose die sofortige und lebenslange Gabe von Ursodesoxycholsäure (UDCA) in einer Dosierung von 13–15 mg/kg KG (3, 4). Durch diese Therapie, die kaum Nebenwirkungen hat, werden eine notwendig Lebertransplantation und/oder Versterben im Krankheitsverlauf hinausgezögert/verhindert. Die NNT zur Verhinderung einer Lebertransplantation bzw. Tod innerhalb von fünf Jahren nach Diagnose beträgt 11 (5). Wichtig ist dabei, rechtzeitig festzustellen, ob die Patienten entsprechend standardisierter Parameter ansprechen.

Für die Feststellung des Ansprechens auf die Therapie gibt es unterschiedliche Kriterien (4). In den häufig genutzten Scores werden nach einem Jahr alkalische Phosphatase (AP), Bilirubin (B) und Transaminasen bestimmt. Vor allem eine persistierende Erhöhung der AP > 1–2 x des oberen Normwertes gilt als unzureichendes Ansprechen (2). Etwa 60 % der Patienten sprechen nach diesen Kriterien ausreichend an. In einigen Studien (vor allem UK) werden auch zusätzlich Albumin, Transaminasen und Thrombozyten noch für das Ansprechen herangezogen. Die beste Prognose haben Patienten mit einem kompletten Ansprechen (Normalisierung der AP). Hinsichtlich der Frage, inwieweit Surrogatparameter prognostisch für Überleben und das Auftreten von Komplikationen sind, gibt es nur indirekte Hinweise. Es zeigte sich, dass eine Normalisierung der AP und/oder das Erreichen eines B-Wertes < 0,6 x oberer Normwert (ON) mit einem signifikant besseren komplikationsfreien Überleben assoziiert war (6). Der prädiktive Wert von B (< 0,6 x ON) für harte Endpunkte wird durch eine weitere Studie mit langem Follow-up unterstützt (7).

Unzureichend evaluiert sind die dynamischen Verläufe einschlägiger Laborparameter (AP, B) und auch die Messung der Lebersteifigkeit als Fibroseparameter unter der spezi-

Sauerbruch, T.

Literatur

- 1 Tanaka A, Ma X, Takahashi A, Vierling JM. Primary biliary cholangitis. *The Lancet* 2024; 404(10457):1053–66. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01303-5.
- 2 Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2019; 69(1):394–419. doi: 10.1002/hep.30145.
- 3 Veer RC de, Harms MH, Corpechot C, Thorburn D, Invernizzi P, Janssen HLA et al. Liver trans-plant-free survival according to alkaline phosphatase and GLOBE score in patients with primary biliary cholangitis treated with ursodeoxycholic acid. *Aliment Pharmacol Ther* 2022; 56(9):1408–18. doi: 10.1111/apt.17226.
- 4 Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S et al. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut* 2018; 67(9):1568–94. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315259.
- 5 Harms MH, Veer RC de, Lammers WJ, Corpechot C, Thorburn D, Janssen HLA et al. Number needed to treat with ursodeoxycholic acid therapy to prevent liver transplantation or death in primary biliary cholangitis. *Gut* 2020; 69(8):1502–9. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319057.
- 6 Reddy A, Martins A, Bowlus CL, Mayo MJ, Carey EJ, Wong M et al. Impact of Alkaline Phosphatase Normalization on Complication-Free Survival in Primary Biliary Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2026. doi: 10.14309/ajg.0000000000003973.
- 7 Murillo Perez CF, Harms MH, Lindor KD, van Buuren HR, Hirschfield GM, Corpechot C et al. Goals of Treatment for Improved Survival in Primary Biliary Cholangitis: Treatment Target Should Be Bilirubin Within the Normal Range and Normalization of Alkaline Phosphatase. *Am J Gastroenterol* 2020; 115(7):1066–74. doi: 10.14309/ajg.0000000000000557.

fischen medikamentösen Therapie über längere Zeiträume (jenseits eines Jahres). Ein Verlust des Ansprechens zu einem späteren Zeitpunkt könnte prognostisch relevant sein (8).

Etwa 40 % der Patienten mit PBC sprechen nach den o. a. Kriterien wie schon erwähnt unzureichend auf eine Monotherapie mit UDCA an (9, 10).

Behandlung der primär biliären Cholangitis (PBC) in Kombination mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA alleine ansprechen, oder als Monotherapie bei Patienten, die UDCA nicht vertragen

Für jene 40 % der PBC-Patienten, die unzureichend auf eine UDCA-Monotherapie ansprechen, sind der FXR-Rezeptor-Agonist Obeticholsäure (OCA), der Pan-PPAR-Agonist Bezafibrat (sehr viel seltener andere Fibrate), der PPAR-alpha/beta-Agonist Elafibrinor und der PPAR-delta-Agonist Seladelpar in kontrollierten und Kohortenstudien (*real world data*) erprobt worden – jeweils in Kombination mit UDCA, sofern irgend möglich.

Obeticholsäure (OCA)

Bei unzureichendem Ansprechen auf UDCA war die tentativ zugelassene Zweitlinientherapie die Gabe von OCA (5–10 mg tgl.) zusätzlich zu UDCA (bei UDCA-Unverträglichkeit als Monotherapie), siehe (4, 11, 12). Knapp die Hälfte der Patienten sprach auf die zusätzliche OCA-Therapie an (Placebo 10 %). Dieser Effekt verbessert sich über den Verlauf von drei Jahren – allerdings bei deutlich abnehmender Patientenzahl. 17 % der Patienten unterbrachen die Therapie (meist wegen Juckreiz). Die Elastizität der Leber wurde bei Patienten, die nach serologischen Kriterien ansprachen, nur leicht günstig verändert – insgesamt jedoch nicht (13). Es gibt Hinweise, dass OCA das transplantatfreie Überleben verbessern könnte (14). Patienten unter OCA (15) entwickelten vermehrt Pruritus (50–70 % vs. Placebo um 40 %). Bei *Real-world*-Daten-Analysen von OCA-Nebenwirkungen (5864 Reports) waren Juckreiz bei 13 %, Fatigue bei 4 % und Übelkeit bei 2 % am häufigsten verzeichnet. Nach einer weiteren (16) Literaturanalyse (1285 Patienten) war das Ansprechen auf OCA außerhalb randomisierter Studien etwas geringer (31 % vs. 46 % in randomisierten Studien) mit einer Pruritus-Rate von 40 % (25–58 %) und einem Therapieabbruch von 18 % (13–25 %).

2024 nahm die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) aufgrund der Daten einer Bestätigungsstudie, welche den klinischen Nutzen nicht eindeutig nachweisen konnte (17), die vorläufige Zulassung zurück (18). In einem Rote Hand-Brief (19) empfahl das BfArM aufgrund eines nicht nachgewiesenen positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis, keine neuen Patienten außerhalb einer klinischen Studie mehr mit OCA zu behandeln und „andere Behandlungsoptionen in Betracht zu ziehen“.

Pan-PPAR-Agonisten (überwiegend Bezafibrat)

Bei Patienten, die unzureichend auf UDCA ansprachen oder vor allem starken Juckreiz aufwiesen, wurden die PPAR-Agonisten Fenofibrat und vor allem Bezafibrat (Pan-PPAR-Agonist) zusätzlich zu UDCA in einer Phase-III-Studie (2 Jahre) eingesetzt. Das komplette Ansprechen bei Bezafibrat betrug 31 % (Placebo 0 %). Zu einer Normalisierung der AP kam es bei 67 % vs. 2 % in der Placebo-Gruppe (20). Wesentliche Nebenwirkungen waren

- 8 Roberts SB, Choi WJ, Worobetz L, Vincent C, Flemming JA, Cheung A et al. Loss of biochemical response at any time worsens outcomes in UDCA-treated patients with primary biliary cholangitis. *JHEP Rep* 2024; 6(10):101168. doi: 10.1016/j.jhepr.2024.101168.
- 9 Giannini EG, Pasta A, Calabrese F, Labanca S, Marengo S, Pieri G et al. Second-Line Treatment for Patients With Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review With Network Meta-Analysis. *Liver Int* 2025; 45(1):e16222. doi: 10.1111/liv.16222.
- 10 Invernizzi P, Aghemo A, Calvaruso V, Lleo A, Marzioni M, Piscaglia F et al. Primary biliary cholangitis (PBC): evolving approaches and expert perspectives. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2026; 20(1):17–28. doi: 10.1080/17474124.2025.2601220.
- 11 Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2016; 375(7):631–43. doi: 10.1056/NEJMoa1509840.
- 12 Kowdley KV, Forman L, Eksteen B, Gunn N, Sundaram V, Landis C et al. A Randomized, Dose-Finding, Proof-of-Concept Study of Berberine Ursodeoxycholate in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2022; 117(11):1805–15. doi: 10.14309/ajg.0000000000001956.
- 13 Terracciani F, Vincentis A de, D'Amato D, Cristoferi L, Gerussi A, Invernizzi P et al. Long-term effectiveness, safety, and liver stiffness dynamics of PBC treatment with obeticholic acid in real-world. *JHEP Rep* 2025; 7(8):101448. doi: 10.1016/j.jhepr.2025.101448.
- 14 Murillo Perez CF, Fisher H, Hiu S, Kareithi D, Adekunle F, Mayne T et al. Greater Transplant-Free Survival in Patients Receiving Obeticholic Acid for Primary Biliary Cholangitis in a Clinical Trial Setting Compared to Real-World External Controls. *Gastroenterology* 2022; 163(6):1630-1642.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2022.08.054.
- 15 Zhang C, Wang J. Adverse events associated with obeticholic acid: a real-world, pharmacovigilance study. *Expert Opin Drug Saf* 2025; 1–9. doi: 10.1080/14740338.2025.2487144.
- 16 Abreu ES, Fernandes GP, Lacerda HdC, Reginato PH, Ferreira Neves HA, Sanchez Gonzalez CD et al. Efficacy and Safety of Obeticholic Acid as Second-Line Therapy in Primary Biliary Cholangitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2025; 40(12): 2820–9. doi: 10.1111/jgh.70094.
- 17 Kowdley KV, Hirschfield GM, Coombs C, Malecha ES, Bessonova L, Li J et al. COBALT: A Confirmatory Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis With Placebo and External Controls. *Am J Gastroenterol* 2025; 120(2): 390–400. doi: 10.14309/ajg.0000000000003029.
- 18 European Medicines Agency. EMA recommends revoking conditional marketing authorisation for Ocaliva. Amsterdam; 28.6.2024. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-revoking-conditional-marketing-authorisation-ocaliva>.

Myalgien (20 % vs. 10 % Placebo) und ein Anstieg des Kreatinins (5 % vs. 0 % Placebo). In einer Studie (21) aus dem UK (*real world data*) zur Zweitlinientherapie zeigten 30 % der Patienten auf OCA einen Abfall der AP (Normalisierung keine) und 60 % auf Fibrate eine Reduktion der AP (Normalisierung 53 %). Hingegen 56 % unter OCA eine Normalisierung der Transaminasen (Fibrate keine Veränderung). Das Bilirubin wurde bei 70 % unter OCA auf < 0,6 x obere Norm gesenkt (Fibrate keine Veränderung). Der Juckreiz war bei OCA ein Problem (OR 3 im Vergleich zu Fibraten). Es wird diskutiert, dass Patienten mit sehr hohen AP-Werten und Juckreiz besser auf Fibrate ansprechen, während solche mit hohen Transaminasen besser auf OCA ansprechen. Etwa ein Viertel der Patienten unterbrach die Behandlung auf beiden Seiten innerhalb eines Jahres.

Selektive PPAR-Agonisten (PPAR-alpha/beta-Agonist Elafibrinor und PPAR-delta-Agonist Seladelpar)

Phase-III-Studien untersuchten Elafibrinor sowie Seladelpar zusätzlich zu UDCA als Zweitlinientherapie:

Für Elafibrinor betrug das Ansprechen (definiert als alkalische Phosphatase < 1,67 x oberer Normwert bei Reduktion von mindestens 15 % und ein normaler Wert des Gesamtbilirubins) 51 % (Placebo 4 %) bei im Vergleich zu Placebo gleicher Juckreiz-Rate (um 20 %), eine Normalisierung der alkalischen Phosphatase wurde bei 15 % im Verum-Arm gegenüber 0 % im Placebo-Arm beobachtet (22). Die Ansprechrate bei Seladelpar betrug 62 % (Placebo 20 %); Juckreiz 5 % (Placebo 15 %). Das komplette Ansprechen (Normalisierung der AP) betrug 25 % im Verum-Arm gegenüber 0 % im Placebo-Arm. Es wurde gefolgert, dass Seladelpar den Juckreiz günstig beeinflussen könnte (23, 24).

Zweitlinientherapie der PBC: aktueller Zulassungsstatus und klinische Evidenz

In Deutschland sind aufgrund der oben dargelegten Studien nur Elafibrinor und Seladelpar als Zweitlinientherapie in Absprache mit der EMA bedingt zugelassen (25–27). Bezafibrat kann als Zweitlinientherapie nur off-label verordnet werden und Obeticholsäure ebenfalls nur noch off-label in begründeten Einzelfällen.

Man kann davon ausgehen, dass aufgrund dieser Entscheidung in der Versorgungspraxis in Deutschland wahrscheinlich auf die selektiven PPAR-Agonisten zurückgegriffen wird (bei Juckreiz eher Seladelpar), obwohl es einige Argumente für eine Off-label-Anwendung von Fibraten (Bezafibrat) gibt und auch die neue Leitlinie Bezafibrat bei PBC und Juckreiz in dieser Situation empfiehlt (28).

Die Befürworter der Therapie mit selektiven PPAR-Agonisten argumentieren, dass hier Wirkstoffe spezifisch für die Zweitlinientherapie der PBC entwickelt, evaluiert und auch hinsichtlich Nebenwirkungen in Phase-III-Studien extern sorgfältig geprüft wurden. Nebenwirkungen wie sie bei Bezafibrat auftreten können (Myalgien, Nieren- und Leberschäden) seien hier bisher nicht beobachtet worden. Das komplette Ansprechen (Normalisierung der AP) betrug 25 % nach einem Jahr bei Patienten mit inadäquatem Ansprechen auf UDCA-Monotherapie (29).

Argumente gegen die neuen PPAR-Agonisten (Seladelpar und Elafibrinor) betonen vor allem die kurze Beobachtungszeit für die PPAR-Agonisten sowie das Fehlen von Daten zu

- 19 Zulassungsinhaber von Obeticholsäurehaltigen Arzneimitteln. Rote-Hand-Brief zu Ocaliva (Obeticholsäure): Empfehlung zum Widerruf der Genehmigung für das Inverkehrbringen in der Europäischen Union aufgrund eines nicht bestätigten klinischen Nutzens; Rote-Hand-Brief; 17.9.2024. Verfügbar unter: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2024/rhb-ocaliva.pdf>.
- 20 Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, Le Gruyer A, Habersetzer F, Mathurin P et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2018; 378(23):2171–81. doi: 10.1056/NEJMoa1714519.
- 21 Abbas N, Smith R, Flack S, Bains V, Spinall RJ, Jones RL et al. Critical shortfalls in the management of PBC: Results of a UK-wide, population-based evaluation of care delivery. *JHEP Rep* 2024; 6(1):100931. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100931.
- 22 Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C, Akarca US, Alvares-da-Silva MR, Andreone P et al. Efficacy and Safety of Elafibrinor in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2024; 390(9):795–805. doi: 10.1056/NEJMoa2306185.
- 23 Hirschfield GM, Bowlus CL, Mayo MJ, Kremer AE, Vierling JM, Kowdley KV et al. A Phase 3 Trial of Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2024; 390(9):783–94. doi: 10.1056/NEJMoa2312100.
- 24 Kremer AE, Mayo MJ, Hirschfield GM, Levy C, Bowlus CL, Jones DE et al. Seladelpar treatment reduces IL-31 and pruritus in patients with primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2024; 80(1):27–37. doi: 10.1097/HEP.0000000000000728.
- 25 European Medicines Agency. Conditional marketing authorisation. Amsterdam [Stand: 26.3.2026]. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>.
- 26 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. CHMP Meeting Highlights Juli 2024. Bonn; Juli 2024. Verfügbar unter: <https://www.bfarm.de/DE/Das-BfArM/EU-und-Internationales/CHMP-Ausschuss/Meeting-Highlights/2024-07.html>.
- 27 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. CHMP Meeting Highlights Dezember 2024. Bonn; Dezember 2024. Verfügbar unter: <https://www.bfarm.de/DE/Das-BfArM/EU-und-Internationales/CHMP-Ausschuss/Meeting-Highlights/2024-12.html>.
- 28 Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen e. V. S3-Leitlinie „Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – Genetisch-cholestatische Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS). AWMF-Registernummer: 021-027, Version 4.0 (Konsultationsfassung); März 2026. Verfügbar unter: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2023/04/Konsultationsfassung_LL-GCS_1.-Update_11.03.26.pdf.

harten Endpunkten wie transplantationsfreies Überleben und unterstreichen den Nutzen der Gabe von Bezafibrat als Zweitlinientherapie. So fand eine große japanische Registerstudie (30) einen signifikanten Effekt auf das transplantatfreie Überleben bei der zusätzlichen Gabe von Bezafibrat im Vergleich zur Monotherapie mit UDCA (mittlerer Follow-up 5–7 Jahre). Zusätzlich werden die hohen Kosten der selektiven PPAR-Agonisten hervorgehoben (31, 32).

In einer retrospektiven niederländischen Studie zu Bezafibrat (*real world data*) mit einem medianen Follow-up von 30 Monaten stoppten 25 % der Patienten das Medikament (ähnlich UK-Studie), davon vorwiegend wegen Myalgien und gastrointestinalen Nebenwirkungen (jeweils um 10 %), reversiblen Kreatinin-Anstiegen und Anstieg von Leberenzymen (jeweils um 4 %). Die Studie bestätigt die AP als Surrogatmarker für den klinischen Verlauf. Eine Normalisierung der AP wurde bei 40 % der Patienten verzeichnet (33).

Zusammenfassung

Bedenkt man, dass die PPAR-Agonisten unterschiedliche Ansprechraten haben, dass die Rate eines kompletten Ansprechens (Normalisieren der AP) in der Zweitlinientherapie nur zwischen 25 % und 50 % liegt (mit einer Tendenz zugunsten von Bezafibrat), sollte eine stufenweise individualisierte Therapie mit der Möglichkeit des Wechsels zwischen den Wirkstoffen ermöglicht werden, abhängig von der Verbesserung der Symptome (vor allem Juckreiz), dem serologischen Ansprechen (vor allem Normalisierung der AP) und dem Auftreten von Nebenwirkungen. Ein solches Vorgehen sollte auch OCA einschließen. Kombinationstherapien bei Nichtansprechen auf die Wirkstoffe in der Zweitlinienbehandlung unterliegen zukünftiger Prüfungen.

Differenzierte Bewertung von Schwangerschaft, Stadium der Leber-Dysfunktion und extrahepatischen Manifestationen

Folgende Kriterien sollten beachtet werden: Schwangerschaft, Stadium der PBC, extrahepatische Komorbiditäten der PBC (Juckreiz, Müdigkeit (Fatigue), Osteopathie, Schilddrüsenerkrankungen), Overlap-Syndrome, Nierenfunktion, Therapieadhärenz und Nebenwirkungen.

Schwangerschaft

Bei etwa einem Drittel der Frauen erfolgt die Diagnose während der Schwangerschaft (34). UDCA kann und soll während der Schwangerschaft gegeben werden (35). Für Bezafibrat; Elafibrinor und Seladelpar gibt es nur unzureichende Daten hinsichtlich einer Schwangerschaft. Sie sollte vermieden werden (siehe entsprechende Fachinformationen).

Stadium der PBC

Im Stadium der dekompensierten Leberzirrhose (ab Child-Pugh B, hohe Lebersteifigkeit) kann nur UDCA gegeben werden. Elafibrinor wird ab dem Stadium Child-Pugh C nicht empfohlen. Sedladelpar sollte ab dem Child-Pugh B-Stadium nicht gegeben werden. Bezafibrat ist ebenso wie OCA bei einer dekompensierten Leberzirrhose kontraindiziert (siehe

29 Jones DEJ, Mitchell-Thain R, Culver EL, Dyson JK, Gish RG, Hansen BE et al. The ethics of unlicensed therapy use in primary biliary cholangitis: a counter view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2026. doi: 10.1038/s41575-026-01179-8.

30 Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, Matsumoto K, Chazouillères O, Takikawa H et al. Association of bezafibrate with transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2021; 75(3):565–71. doi: 10.1016/j.jhep.2021.04.010.

31 Corpechot C, Londoño M-C, Villamil A, Ytting H, Tanaka A, Beuers U. Bezafibrate for primary biliary cholangitis: time to act on the evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2025; 22(12): 805–7. doi: 10.1038/s41575-025-01135-y.

32 Corpechot C, Londoño M-C, Villamil A, Ytting H, Tanaka A, Beuers U. Reply to 'The ethics of unlicensed therapy use in primary biliary cholangitis: a counter view'. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2026. doi: 10.1038/s41575-026-01177-w.

33 van Hooff MC, Veer RC de, Werner E, Beuers U, Drenth JPH, Cuperus FJC et al. Effectiveness and tolerability of bezafibrate in primary biliary cholangitis - a nationwide real-world study. *Am J Gastroenterol* 2025. doi: 10.14309/ajg.0000000000003879.

34 Sarkar M, Brady CW, Fleckenstein J, Forde KA, Khungar V, Molleston JP et al. Reproductive Health and Liver Disease: Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021; 73(1):318–65. doi: 10.1002/hep.31559.

35 EASL Clinical Practice Guidelines on the management of liver diseases in pregnancy. *J Hepatol* 2023; 79(3):768–828. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.006.

jeweilige Fachinformationen)

Extrahepatische Manifestationen der PBC

1. Juckreiz: Bei starkem Juckreiz erscheint es sinnvoll, primär Bezafibrat oder Seladelpar zu erwägen (siehe Ausführungen oben).
2. Müdigkeit/Fatigue: Für keine der oben erwähnten PBC-Therapien ist gezeigt, dass sie dieses Syndrom spezifisch beeinflussen (allenfalls indirekt durch Beeinflussung des Fortschreitens der Erkrankung oder des Juckreizes mit besserem Nachtschlaf).
3. Osteopathie: Patienten mit PBC haben ein erhöhtes Frakturrisiko und bedürfen einer entsprechenden Therapie (Kalzium, Vitamin D, Biphosponate). Hier sollten Signale von Wirkstoffen in der Zweitlinientherapie hinsichtlich einer Erhöhung dieses Risikos genau verfolgt werden (36).
4. Die PBC geht mit einem erhöhten Risiko für autoimmune Schilddrüsenerkrankungen einher. Die Evaluation der unterschiedlichen Zweitlinienerkrankungen diesbezüglich sollte genauer studiert werden.

Overlap-Syndrom

Patienten mit einem serologischen Hinweis auf eine gleichzeitige autoimmune Hepatitis (meist Typ 1) bedürfen einer primären leitliniengerechten Therapie der autoimmunen Hepatitis bei gleichzeitiger Gabe von UDCA.

Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Kreatinin-Clearance sollten Fibrate vermieden werden (siehe oben).

Therapieadhärenz

Die Adhärenz zur Langzeittherapie stellt zumindest nach US-amerikanischen Studien (37) wie auch bei vielen anderen Langzeiterkrankungen ein Problem dar. Hier wird sich der Wirkstoff mit dem geringsten Nebenwirkungsprofil bei gleicher Effizienz durchsetzen.

Nebenwirkungen

Wirkstoffe, welche primär vorhandene Krankheitssymptome/-zeichen verstärken, sollten primär nicht als Zweitlinientherapie gewählt werden (z. B. Verstärkung eines schon vorhandenen quälenden Juckreizes durch OCA oder Risiko der weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion durch Bezafibrat).

Fazit

Die PBC ist eine chronische, fortschreitende Erkrankung, bei der UDCA weiterhin die essenzielle Basistherapie darstellt und frühzeitig begonnen werden muss. Da jedoch rund 40 % der Patienten unzureichend auf UDCA ansprechen, gewinnt die Zweitlinientherapie zunehmend an Bedeutung. Selektive PPAR-Agonisten wie Elafibrinor und Seladelpar zeigen in Studien überzeugende biochemische Ansprechraten und ein günstiges Nebenwirkungsprofil, während Bezafibrat insbesondere bei Juckreiz und zum Erzielen einer AP-Normalisierung klinisch relevant bleibt. Gleichzeitig fehlen für die neuen Wirkstoffe bislang Langzeitdaten zu harten Endpunkten, wohingegen Bezafibrat in Registerstudien einen

36 Vierling JM, Hirschfield GM, Kustra RP, Liu X, Proehl S, Crittenden DB. Fracture events in patients with primary biliary cholangitis during treatment with seladelpar in the phase III RESPONSE trial. *Hepatology Commun* 2025; 9(12). doi: 10.1097/HCG.0000000000000845.

37 Kowdley KV, Ieyoub J, Pan Y, Samnaliev M, Ito D, Perez CFM. Treatment Persistence, Normal Alkaline Phosphatase and Clinical Outcomes in Primary Biliary Cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2026; 63(4):522–37. doi: 10.1111/apt.70391.

Vorteil beim transplantationsfreien Überleben zeigte. Die Therapieentscheidung sollte daher individualisiert erfolgen und Faktoren wie Schwangerschaft, Stadium der PBC, extrahepatische Manifestationen, Nierenfunktion, Adhärenz und potenzielle Nebenwirkungen berücksichtigen. Insgesamt spricht die Evidenz für ein flexibles, stufenweises Vorgehen, das Therapiewechsel einschließt und sich konsequent an Symptomatik, biochemischem Ansprechen und Verträglichkeit orientiert.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Prof. em. Dr. med. Tilman Sauerbruch
Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Bonn, Bonn