

Primäre biliäre Cholangitis

Neue Wege in der Therapie

Fortschritte in Diagnostik und Therapie versprechen Patienten mit primärer biliärer Cholangitis eine individualisierte Behandlung und eine verbesserte Lebensqualität. Neue Ansätze könnten die Zukunft der Therapie prägen.

Die primäre biliäre Cholangitis (PBC) ist eine chronisch-entzündliche Lebererkrankung und durch eine auto-immune Zerstörung kleiner intrahepatischer Gallengänge charakterisiert. Sie betrifft vorwiegend Frauen (4:1), meist im mittleren Lebensalter. Klinisch machen sich Asthenie und Pruritus bemerkbar, häufig begleitet von einer cholestatischen Laborkonstellation seit > 6 Monaten.

Diagnostik und Verlaufsbewertung

Diagnostisch wegweisend ist der Nachweis antimitochondrialer Antikörper (AMA-M2), mit 90% Sensitivität und 97% Spezifität, so Brice et al. in ihrem Übersichtsbeitrag. In AMA-negativen Fällen helfen spezifische antinukleäre Antikörper (gp210, Sp100) weiter. Eine Biopsie ist meist entbehrlich und nur bei Verdacht auf Überlappung mit einer Autoimmunhepatitis indiziert. Zur Verlaufsbewertung dient die transient elastografisch gemessene Lebersteifigkeit (z.B. mit Fibroscan®), die zuverlässig das Risiko für Komplikationen abschätzen lässt. Werte > 15 kPa sind mit einem bis zu 16-fach erhöhten Risiko assoziiert. Ziel der Therapie ist die Normalisierung cholestatischer Parameter (v.a. alkalische Phosphatase und Bilirubin), da dies mit einem Überlebensvorteil ohne Transplantation korreliert. Ein Alter < 45 Jahren sowie eine fortgeschrittene Erkrankung bei Diagnose gehen mit einer schlechten Prognose einher. Die Prognose korreliert mit dem Ansprechen auf die medikamentöse Therapie: Unbehandelt überleben ohne Transplantation 60% der Patienten einen Zeitraum von zehn Jahren, der Einsatz von Medikamenten kann den Anteil auf 80% erhöhen.

Therapie: Vom Monopräparat zur Kombination

Basis der Therapie ist Ursodesoxycholsäure (UDCS) – lange Zeit die einzige Option. Sie verbessert Überleben und Histologie, sollte frühzeitig begonnen werden und ist gut verträglich, so die Autoren. Etwa 40% der Patienten erreichen jedoch keine ausreichende biochemische Remission, was eine Eskalation der Therapie erfordert. Dafür stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung.

Die FXR5-agonistische Obeticholsäure ist als Zweitlinientherapie zugelassen, sie weist anticholestatische und antifibrotische Eigenschaften auf. In der POISE-Studie erreichten 46–47% der Patienten mit UDCS-Unverträglichkeit oder

-Unwirksamkeit unter Obeticholsäure nach zwölf Monaten die definierten Zielwerte. Allerdings war der Pruritus häufig verstärkt, und bei Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose (Child-Pugh-Score B) wurde eine erhöhte Dekompensationsrate beobachtet.

Bezafibrat, ein PPAR- $\alpha/\delta/\gamma$ -Agonist, zeigte in der BEZURSO-Studie (n = 100) bei 31% der PBC-Patienten eine vollständige Normalisierung der Leberwerte. Eine Reduktion klinischer Leberereignisse konnte jedoch in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind Myalgien, Kreatinwerte können erhöht sein.

Bei ausbleibender Besserung trotz Kombinationstherapie (z.B. UDCS + Obeticholsäure oder UDCS + Fibrat) wird in offenen Studien bereits eine Tritherapie untersucht.

Erweiterung des Armamentariums

Zwei neue Substanzen erweitern das Spektrum: Die beiden Nicht-Fibrat-PPAR-Agonisten Elafibranor und Seladelpar weisen einen zu Fibraten komplementären Wirkmechanismus auf, indem sie stärker auf PPAR- δ abzielen und so ein Enzym der Gallensäuresynthese unterdrücken. Sie verbessern die Cholestase, indem sie sowohl auf Hepatozyten als auch auf Cholangiozyten wirken.

- Elafibranor (PPAR- α/δ) führte in der ELATIVE-Studie zu einer signifikanten biochemischen Verbesserung bei 51% der Patienten, allerdings ohne Effekt auf den Pruritus (1).
- Seladelpar (PPAR- δ) zeigte in der RESPONSE-Studie neben 62% biochemischem Ansprechen auch eine Reduktion des Pruritus (2).

Eine Metaanalyse, die Elafibranor, Seladelpar und Obeticholsäure verglich, zeigte einen leichten Vorteil hinsichtlich der Wirksamkeit für Elafibranor, einzig Seladelpar bewirkte eine Verbesserung des Juckreizes (3). Obeticholsäure war ähnlich wirksam, jedoch nahm der Juckreiz darunter zu. Weitere PPAR-Agonisten werden derzeit untersucht.

Andere Optionen

Budesonid, ein steroidales Immunsuppressivum mit hohem hepatischem First-Pass-Effekt, kann bei histologischen Zeichen einer Autoimmunhepatitis helfen – jedoch nicht bei Zirrhose.

Trotz Fortschritten bleibt die Transplantation bei fortgeschrittener Zirrhose, refraktärem Pruritus oder persistierendem Ikterus gemäss der European Association for the Study of the Liver (EASL) eine Option (4). Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt etwa 80%. Bei bis zur Hälfte der transplantierten Patienten kann es zu einem Rezidiv der PBC kommen, die Wahrscheinlichkeit lässt sich durch eine posttransplantative UDCA-Gabe jedoch reduzieren.

Symptomatische Behandlung

Die Lebensqualität der Betroffenen ist eng mit den Symptomen verbunden, die entsprechend adressiert werden sollten: Pruritus kann mit Emollients, Cholestyramin, Rifampicin, Naltrexon oder Sertralin behandelt werden. Linerixibat, ein Inhibitor des Gallensäuretransporters IBAT, zeigte in Studien vielversprechende Effekte und wird derzeit weiter geprüft. Fatigue erfordert die Abklärung und ggf. Therapie von Anämie oder Hypothyreose. Auch eine Osteoporoseprophylaxe mit Vitamin D und Kalzium ist zu bedenken.

Fazit

Die PBC-Therapie entwickelt sich, angestrebt wird eine Normalisierung der Leberwerte. Neue Medikamente mit synergistischen Wirkmechanismen bieten Hoffnung auf eine indi-

vidualisierte, effektive Behandlung. In Zukunft könnten Kombinationstherapien an Bedeutung gewinnen, wenn es um stabile Langzeitverläufe und den Erhalt der Lebensqualität geht. □

Christine Mücke

Quelle: Brice C, Louvet A: Nouvelles pistes thérapeutiques pour le traitement de la cholangite biliaire primitive [New therapeutic approaches for the treatment of primary biliary cholangitis]. *Med Sci (Paris)*. 2025;41(8-9):693-700. doi:10.1051/medsci/2025109

Referenzen:

1. Kowdley KV et al.: Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med*. 2024;390(9):795-805. doi:10.1056/NEJMoa2306185
2. Hirschfield GM et al.: A Phase 3 Trial of Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med*. 2024;390(9):783-794. doi:10.1056/NEJMoa2312100
3. Giannini EG 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
4. European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67(1):145-172. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.022