Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

und

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2025-B-234 Elafibranor

Stand: Oktober 2025

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Elafibranor
Primär biliäre Cholangitis

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: • Seladelpar (Beschluss vom 04. September 2025) • Elafibranor (Beschluss vom 03. April 2025) • Obeticholsäure (Beschluss vom 03. April 2025 über die Aufhebung der Beschlüsse vom 06. Juli 2017 und 16. Februar 2023)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Elafibranor A05AX06 Iqirvo	Anwendungsgebiet laut Zulassung: Iqirvo ist indiziert für die Behandlung der primär biliären Cholangitis (PBC) in Kombination mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Patienten, die UDCA nicht vertragen.
Seladelpar A05AX07 Lyvdelzi	Lyvdelzi wird angewendet für die 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. Stand FI: Mai 2025
Ursodesoxy-cholsäure (UDCA) A05AA02 Ursofalk	Zur Behandlung der primär biliären Cholangitis (PBC) bei Patienten ohne dekompensierte Leberzirrhose. Stand FI: November 2024

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2025-B-234 (Beratung nach § 35a SGB V) Elafibranor

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	18. September 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 3
1 Indikation 4
2 Systematische Recherche 4
3 Ergebnisse 5
3.1 Cochrane Reviews 5
3.2 Systematische Reviews 5
3.3 Leitlinien 9
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 17
Referenzen 20

Abkürzungsverzeichnis

ALP	Alkaline Phosphatase
ALT	Alanine Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OCA	Obeticholsäure
OR	Odds Ratio
PBC	Primär biliäre Cholangitis
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
UDCA	Ursodeoxycholsäure
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung der primären biliären Cholangitis (PBC) bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Erwachsenen, die UDCA nicht vertragen

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *primäre biliäre Cholangitis (PBC)* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (*https://www.google.com/*) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 29.08.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 735 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 7 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Ashraf T et al., 2025 [1,2].

The role of Seladelpar in primary biliary cholangitis: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

We conducted a systematic review and meta-analysis of published literature to comprehensively evaluate the safety and efficacy of Seladelpar in PBC treatment. By synthesizing data from relevant clinical trials, our study aims to provide evidence-based insights into Seladelpar's therapeutic potential.

Methodik

Population:

- Patients with PBC
- Patients who had an inadequate response to or who had a history of unacceptable side effects with ursodeoxycholic acid

Intervention:

- Seladelpar in unterschiedlichen Dosierungen (5-200 mg)
  (*Hinweis: Bei Jones et al., 2017 wurden höhere Dosierungen (50 mg, 200 mg) untersucht*.)
- Gegebenenfalls: Kombination von Seladelpar mit UDCA (Standard of Care)

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

Primary

- Normalization of Alkaline Phosphatase (ALP)

Secondary

- Biochemical Response
- Change in Alanine Aminotransferase (ALT)
- Pruritus
- Abdominal Pain
- Headache
- Nausea
- Total Serum Bilirubin
- Adverse Events leading to treatment discontinuation

Recherche/Suchzeitraum:

- Suchzeitraum bis März 2025
- Datenbanken: PubMed, Scopus, Cochrane Library, Science Direct, Google Scholar

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk-of-Bias Tool for randomized controlled trials (RoB-2)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=3 RCTs

Charakteristika der Population/Studien:

- Insgesamt n=496 Patientinnen und Patienten, davon n=331 in der Seladelpar-Gruppe und n=165 in der Placebo-Gruppe
- Populationen der Einzelstudien: n=41 bis n=265
- Follow-Up-Zeitraum von 3 bis 12 Monaten
- Durchschnittliches Alter von 55,91 Jahren in der Seladelpar-Gruppe und 55,97 Jahren in der Placebo-Gruppe

Qualität der Studien:

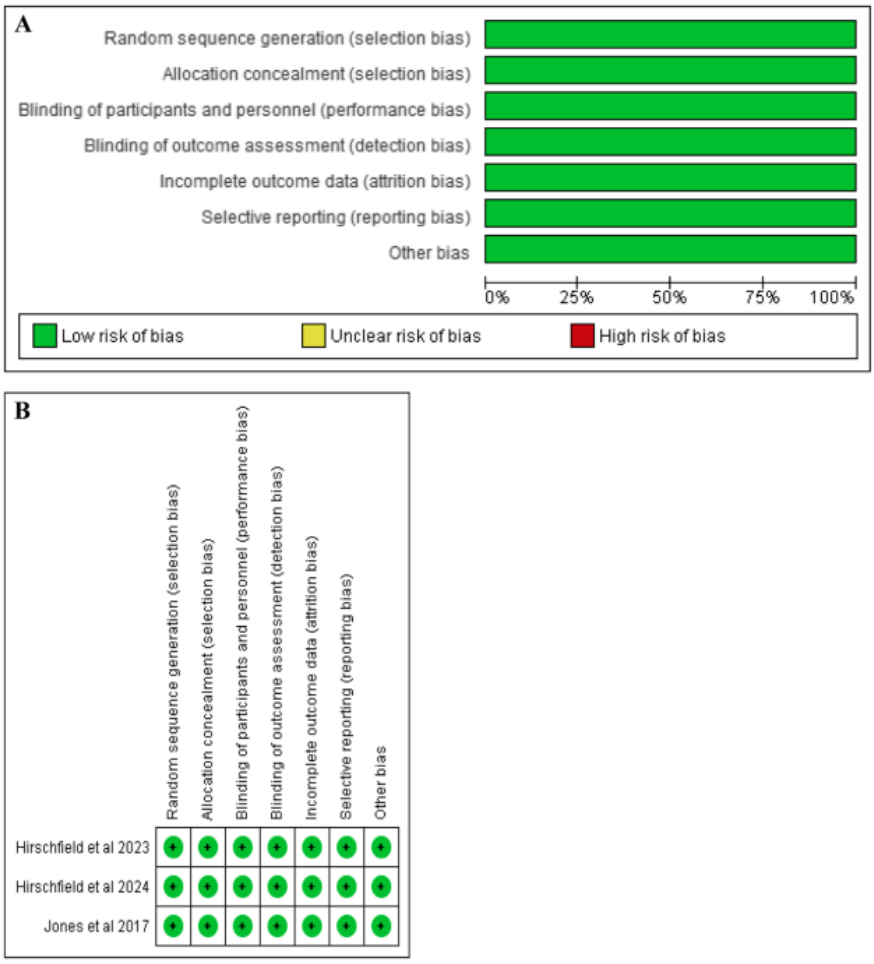


Fig. 2 **A** Risk of Bias Graph. **B.** Risk of Bias Summary

Studienergebnisse:

- **ALP normalization (primary outcome):** A meta-analysis of all studies demonstrated that Seladelpar significantly increased ALP normalization compared to placebo (RR: 13.94, 95% CI [4.05, 47.97]; p <0.0001, I^2=0%)
  - Subgroup: No statistically significant differences were observed among the subgroups receiving 5 mg (RR: 7.00 [0.37,132.46]; p = 0.19), 50 mg (RR: 8.75 [0.61, 124.53]; p= 0.11), and 200 mg (RR: 8.33 [0.57, 121.28]; p = 0.12). However, the 10 mg subgroup exhibited a statistically significant effect (RR: 32.40 [4.52, 232.08]; p = 0.0005; I^2= 0%), indicating a greater proportion of patients achieving ALP normalization in the Seladelpar-treated cohort.
- **Biochemical Response**: A random-effects meta-analysis of all studies showed that Seladelpar was associated with a significantly greater biochemical response compared to placebo (RR: 4.18, 95% CI [2.74, 6.37]; p <0.00001, I^2=25%)
  - Subgroup: A statistically significant difference was identified in both the 5 mg subgroup (RR: 4.57 [2.20, 9.48]; p < 0.0001) and the 10 mg subgroup (RR: 4.20 [4.18, 6.37]; p < 0.0001; I^2= 61%)
- **ALP Change from Baseline to Longest Follow-up**: All studies assessed changes in ALP levels from baseline to follow-up, revealing that Seladelpar significantly reduced ALP levels compared to placebo (SMD: −2.06, 95% CI [−2.87, −1.25]; p <0.00001, I^2=84%)

  (Hinweis: Bei der Auswertung zum ALP Change zeigte sich eine hohe Heterogenität aufgrund der Studie Jones et al., was mit den geringeren Baseline-ALP-Werten bei Patientinnen und Patienten in dieser Studie, verglichen mit den anderen beiden Studien, sowie des kürzeren Follow-Up-Zeitraumes zusammenhängen könnte.)
  - Sensitivity analysis: To explore the source of high heterogeneity in ALP change, we conducted a sensitivity analysis (leave-one-out analysis) by excluding the outlier study, Jones et al. [6]. After exclusion, I^2 dropped from 84 to 0%, and the results remained significant (SMD: −1.32, 95% CI [−1.59, −1.05]; p <0.00001, I^2=0%)
  - Subgroup: Significant reductions in ALP levels from baseline to the longest follow-up were observed across all dosage subgroups: 5 mg (SMD: −1.10 [−1.71, −0.48]; p = 0.0005), 10 mg (SMD: −1.37 [−1.67, −1.07]; p < 0.00001; I^2= 0%), 50 mg (SMD: −3.29 [−4.52, −2.05]; p < 0.00001), and 200 mg (SMD: −4.60 [−6.20, −3.01]; p < 0.00001).
- **ALT Levels**: All studies assessed changes in ALT levels. The pooled analysis showed that Seladelpar significantly lowered ALT levels compared to placebo (SMD: −0.55, 95% CI [−0.80, −0.30]; p <0.0001, I^2=0%)
  - Subgroup: Statistically significant reductions in ALT levels were also observed in the 5 mg subgroup (SMD: −0.87 [−1.47,−0.27]; p = 0.004) and the 10 mg subgroup (SMD: −0.48 [−0.76, −0.21]; p = 0.0005; I^2= 0%)
- **Adverse Events**: All studies reported adverse and serious adverse events. The pooled results showed that there was no significant difference in the incidence of adverse events between Seladelpar (225/306) and placebo (183/239) (RR: 0.94, 95% CI [0.83, 1.07]; p =0.33, I^2=40%). Similarly, there was no significant difference in serious adverse events between Seladelpar (13/306) and placebo (10/239) (RR: 0.91, 95% CI [0.39, 2.14]; p =0.83, I2=0%)
- **Pruritus**: Pruritus was reported in all studies. The pooled analysis indicated that 7.3% of patients in the Seladelpar group (24/331) and 12.8% in the placebo group (34/265) experienced pruritus, with no significant difference between groups (RR: 0.62, 95% CI [0.27, 1.40]; p =0.25, I^2=49%)

- **Abdominal pain**: The pooled analysis revealed that 7.9% of patients in the Seladelpar group (26/331) and 2.6% in the placebo group (7/265) reported abdominal pain, with a significantly higher incidence in the Seladelpar group (RR: 2.73, 95% CI [1.24, 6.02]; p = 0.01, I^2 = 0%)
- **Headache**: Headache was reported across all studies. The pooled analysis showed that 7.2% of patients in the Seladelpar group (22/306) and 1.7% in the placebo group (4/239) experienced headaches, with a significantly higher incidence in the Seladelpar group (RR: 3.84, 95% CI [1.34, 11.00]; p = 0.01, I2 = 0%)
- **Nausea**: Nausea was reported in all studies, with 7.3% of patients in the Seladelpar group (24/331) and 4.9% in the placebo group (13/265) experiencing nausea. However, the difference was not statistically significant (RR: 1.51, 95% CI [0.78, 2.93]; p = 0.22, I^2 = 0%)
- **Total Serum Bilirubin:** The pooled analysis showed no significant difference in total serum bilirubin levels between the Seladelpar and placebo groups (SMD: −0.15, 95% CI [−0.32, 0.02]; p = 0.08, I^2 = 0%),
- **Treatment discontinuation due to adverse events**: Pooled analysis indicated that 3.9% of patients in the Seladelpar group (13/331) and 2.6% in the placebo group (7/265) discontinued treatment due to adverse events, with no statistically significant difference between groups (RR: 1.18, 95% CI [0.48, 2.92]; p = 0.72, I^2 = 0%)

Anmerkung/Fazit der Autoren

- Our study findings indicate that administering Seladelpar to treat PBC results in a significant reduction in ALP levels and ALT levels and an overall improvement in the patient's biochemical profile. We observed a favorable safety profile, with abdominal pain and headache as common complications seen in the Seladelpar group, which suggests that Seladelpar is an effective treatment option for PBC.
- Currently, there is insufficient evidence to suggest that dose adjustments significantly impact the drug's safety and efficacy; Overall, while higher doses led to beneficial effects in some endpoints, lower doses had a greater effect in others, indicating that a higher dose is not always superior to a lower dose of the drug

Kommentare zum Review

- Die vorliegenden Daten basieren auf einem kurzfristigem Follow-Up-Zeitraum und teilweise kleinen Studienpopulationen.
- Die Studie von Jones et al. (2017) wurde frühzeitig beendet, da die hochdosierte Behandlung mit einem Anstieg an Aminosäuretransferase-Werten assoziiert war.
- Im Kontext der eingeschlossenen Metaanalyse liegen weitere systematische Übersichtsarbeiten vor, welche Subgruppenanalysen zum PPARδ-Agonisten Seladelpar durchgeführt haben: [5,6,7]. Diese werden im Rahmen der vorliegenden Evidenzsynopse nicht dargestellt, da zum Wirkstoff Seladelpar die gleichen n=3 Studien eingeschlossen wurden.
- Dabei ist anzumerken, dass es einen Unterschied in der RoB-Bewertung bei der Einzelstudie Jones et al. gab. In zwei der Reviews [6,7] wurde die Domäne 1 der Studie Jones et al. mit "some concerns" statt "low risk of bias" bewertet, was auf Ungleichheiten in den Baseline-ALP-Werten zurückzuführen ist. Dies könnte auf Probleme im Randomisierungsprozess hindeuten.

3.3 Leitlinien

Konsultationsfassung

Es liegt eine Konsultationsfassung zur S3-Leitlinie „Autoimmune Lebererkrankungen“ (Februar 2025, Version 2.0) vor. Bei der Konsultationsfassung handelt es sich um die Version 3.0 (Juli 2025). Die Konsultationsphase ist seit dem 01. Juni 2025 beendet. Derzeit werden die Kommentare, Hinweise und Verbesserungsvorschläge zu den Inhalten der Konsultationsfassung bearbeitet. Bei der Konsultationsfassung handelt es sich nicht um die endgültige, von den beteiligten Personen und Organisationen autorisierte Fassung der Leitlinie. Die Konsultation dient allein der Kommentierung durch die (Fach-) Öffentlichkeit.

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), 2025 [3,4].

S3-Leitlinie „Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“ (Version 3 der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Zielsetzung/Fragestellung

Ziel der Leitlinie ist eine verbesserte Diagnostik und Therapie von Patienten mit seltenen Lebererkrankungen zu gewährleisten. Dabei soll sie in der (kinder-)chirurgischen, endoskopischen, gastroenterologischen, hausärztlichen, humangenetischen, internistischen, pädiatrischen, pathologischen, bildgebenden, labormedizinischen, rheumatologischen und transplantationsmedizinischen Praxis einfach anwendbar sein sowie einen Handlungskorridor für häufige Entscheidungen liefern.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert (*Hinweis: Die Leitlinie ist gültig bis zum 29.11.2029, vorbehaltlich einer früheren Überarbeitung und Aktualisierung*).

Recherche/Suchzeitraum:

- SR: Medline Datenbank, PubMed, Cochrane: 01.01.2018 -16.12.2022
- Primärstudien: Medline Datenbank, PubMed, Cochrane: 01.01.1970 -15.12.2022.

LoE

- Cochrane Risk of Bias Tool

GoR

Tabelle 3: Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Empfehlungsgrad (nur S3)*	Beschreibung	Syntax**
A	starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

* Der Empfehlungsgrad sowie der Evidenzgrad werden nur bei evidenzbasierten Empfehlungen angegeben. Bei Expertenkonsensbasierten Empfehlungen erfolgt die Graduierung über soll/sollte/kann und über die in der Tabelle angegeben Beschreibung.
**Negativ-Empfehlungen werden entsprechend sprachlich mit „nicht" ausgedrückt

Tabelle 4: Einteilung der Konsensstärke

Konsens	% Zustimmung
Starker Konsens	> 95
Konsens	> 75 - 95
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 - 75
Kein Konsens	≤ 50

Sonstige methodische Hinweise

- Aktualisierung und Anhebung auf S3-Niveau der S2k-Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen (AILE)

Empfehlungen

3 Leitlinie – Primär biliäre Cholangitis (PBC)

3.5 Therapie der PBC

Empfehlung 3.7 **modifiziert 2023**

Als Standardtherapie der PBC soll Ursodeoxycholsäure in einer Dosierung von 13 - 15mg/kg KG/d lebenslang verabreicht werden.

[Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Biochemische Laborparameter: moderat ⊕⊕⊕⊖ Rudic et al. 2012[384], Poupon et al. 1991[385]

Serious Adverse events: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Poupon et al. 1991[385], Poupon et al. 1994[386]

Überleben: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Poupon et al. 1994[386]

PICO-Frage: Vergleich des Überlebens und Krankheitsprogression unter UDCA vs. keine Therapie

Hintergrund

PBC-Patienten sollen mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) in einer Dosierung von 13 - 15mg/kg Körpergewicht/d therapiert werden, in den meisten Fällen lebenslang. Der alleinige Nachweis von AMA rechtfertigt keine Therapie. UDCA ist eine physiologische Gallensäure, die bei Gesunden bis zu 3% des Gallesäurepools ausmacht. Durch die orale Supplementierung wird dieser Anteil auf etwa 50%

gesteigert[387]. Als körpereigene Substanz ist UDCA sehr gut verträglich. Gelegentlich kann insbesondere zu Therapiebeginn eine erhöhte Stuhlfrequenz auftreten, weshalb eine einschleichende Dosierung empfohlen wird. Andere Nebenwirkungen sind selten und i.d.R. auf Zusatzstoffe des Medikaments zurückzuführen. Bei Unverträglichkeiten ist daher ein Präparatwechsel zu erwägen. Mehrere placebokontrollierte Studien unterstreichen die Wirksamkeit von UDCA bei PBC-Patienten[385, 386, 388-391]. Prognostisch wichtige Laborparameter wie AP, AST und Bilirubin verbessern sich unter Therapie[392-395]. Auch die Leberhistologie wird positiv beeinflusst und die histologische Progression wird verzögert [396]. Allerdings konnte eine kleinere placebokontrollierte Studie nach 2 Jahren keine histologischen Effekte durch UDCA-Behandlung nachweisen[397]. Bei Patienten verbessert sich das transplantationsfreie Überleben unabhängig vom Stadium der Erkrankung[398]. Patienten in einem frühen Krankheitsstadium und mit gutem Therapieansprechen auf UDCA unterschieden sich nicht im transplantationsfreien Überleben einer gesunden Kontrollpopulation[399, 400]. Die Anzahl der zu behandelnden Patienten (NNT, number needed to treat) ohne bzw. mit Zirrhose, um mittels UDCA eine Lebertransplantation oder Tod zu vermeiden, beträgt lediglich 20 bzw. 4. Bei Patienten mit einer AP oberhalb des 4-fachen der Norm ist die NNT 5[401].

384 Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, et al. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev 2012;12:Cd000551.
385 Poupon RE, Balkau B, Eschwege E, et al. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. N Engl J Med 1991;324:1548-54.
386 Poupon RE, Poupon R, Balkau B. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC Study Group. N Engl J Med 1994;330:1342-7.
387 Poupon RE, Chretien Y, Poupon R, et al. Serum bile acids in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid therapy. Hepatology 1993;17:599-604.
388 Lammert C, Juran BD, Schlicht E, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts survival in a North American cohort of primary biliary cirrhosis patients. J Gastroenterol 2014;49:1414-20.
389 Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, et al. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 1997;113:884-90.
390 Calmus Y, Poupon R. Ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of chronic cholestatic diseases. Biochimie 1991;73:1335-8.
391 Lindor KD, Therneau TM, Jorgensen RA, et al. Effects of ursodeoxycholic acid on survival in patients with primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 1996;110:1515-8.
392 Battezzati PM, Podda M, Bianchi FB, et al. Ursodeoxycholic acid for symptomatic primary biliary cirrhosis. Preliminary analysis of a double-blind multicenter trial. Italian Multicenter Group for the Study of UDCA in PBC. J Hepatol 1993;17:332-8
393 Leuschner U, Fischer H, Kurtz W, et al. Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a controlled double-blind trial. Gastroenterology 1989;97:1268-74
394 Turner IB, Myszor M, Mitchison HC, et al. A two year controlled trial examining the effectiveness of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol 1994;9:162-8.
395 Angulo P, Lindor KD, Therneau TM, et al. Utilization of the Mayo risk score in patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid. Liver 1999;19:115-21.
396 Angulo P, Batts KP, Therneau TM, et al. Long-term ursodeoxycholic acid delays histological progression in primary biliary cirrhosis. Hepatology 1999;29:644-7.
397 Batts KP, Jorgensen RA, Dickson ER, et al. Effects of ursodeoxycholic acid on hepatic inflammation and histological stage in patients with primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol 1996;91:2314-7.
398 Harms MH, van Buuren HR, Corpechot C, et al. Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol 2019;71:357-365
399 Corpechot C, Chazouilleres O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. J Hepatol 2011;55:1361-7
400 Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. Gastroenterology 2006;130:715-20
401 Harms MH, de Veer RC, Lammers WJ, et al. Number needed to treat with ursodeoxycholic acid therapy to prevent liver transplantation or death in primary biliary cholangitis. Gut 2020;69:1502-1509.

Empfehlung 3.8	modifiziert 2023
Das Therapieansprechen auf UDCA soll spätestens 12 Monate nach Therapiebeginn ermittelt werden, insbesondere durch die Routinelaborparameter AP, AST und Bilirubin (entsprechend der sogenannten Paris-Kriterien). **[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]** **Literatur:** Corpechot et al. 2011[399], Lammers et al. 2014[402]	

Referenzen

399 Corpechot C, Chazouilleres O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. J Hepatol 2011;55:1361-7.
402 Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, et al. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. Gastroenterology 2014;147:1338-49.e5; quiz e15.

Empfehlung 3.9	neu 2023
Bei unzureichendem Ansprechen auf eine UDCA-Therapie und/oder fortgeschrittener Lebererkrankung (hochgradige Fibrose, erhöhtes Bilirubin und erniedrigtes Albumin) sollte Kontakt mit einem auf autoimmune Lebererkrankungen spezialisierten Leberzentrum aufgenommen werden. **[Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens]** **Literatur:** Hirschfield et al. 2020[410]	

Referenzen

410 Hirschfield GM, Chazouilleres O, Cortez-Pinto H, et al. A consensus integrated care pathway for patients with primary biliary cholangitis: a guideline-based approach to clinical care of patients. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2021;15:929-939.

Empfehlung 3.10	modifiziert 2024
Bei Patienten mit unzureichendem UDCA-Ansprechen und Risiko der Krankheitsprogression sollte eine Zweitlinientherapie in Kombination mit UDCA erfolgen. Die Zweitlinientherapie sollte unter Berücksichtigung des Stadiums der Erkrankung, Alter des Patienten, der Symptomlast und zusätzlichen therapeutischen Effekte der Medikamente erfolgen.* **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens, 3 Enthaltungen aufgrund von COI]** *Soweit es sich um einen Off-Label Use handelt, soll hier eine Aufklärung des Patienten erfolgen.	

Hintergrund zu 3.9 und 3.10

Risikofaktoren für Krankheitsprogression, Mortalität und Notwendigkeit einer Lebertransplantation sind unzureichendes Therapieansprechen auf eine UDCA-Therapie, jüngeres Alter (< 50. Lebensjahr) bei Diagnose und Hinweise auf ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium (z.B. VCTE > 10 kPa)[404]. Weniger gut belegt gelten auch das männliche Geschlecht und der Nachweis von anti-gp210 Antikörpern als ungünstige Prognosefaktoren (siehe Kapitel 3.6).

Zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung bestand für keine der verfügbaren Zweitlinientherapien jenseits der Verbesserung von Surrogatmarkern eine klare Evidenz für verbesserte klinische Endpunkte wie Entwicklung einer Leberzirrhose, Leber-assoziierte Komplikationen oder Notwendigkeit einer Lebertransplantation. Nutzen und Risiken der vorhandenen und neu verfügbaren Zweitlinienoptionen müssen daher individuell abgewogen werden.

Die Gallensäure Obeticholsäure (OCA), ein hochaffiner Farnesoid-X-Rezeptor-Agonist, wurde als Zweitlinientherapie bei PBC-Patienten mit unzureichendem UDCA-Ansprechen in Kombination mit UDCA

sowie als Monotherapie bei UDCA-Unverträglichkeit untersucht. In der Phase-III-Studie (POISE) war ein unzureichendes Ansprechen auf UDCA als AP > 1,67x ULN und/oder eine Erhöhung des Serumbilirubins bis zum 2x ULN definiert. Patienten, die eine OCA-Anfangsdosis von 5 mg/d erhielten, mit der Option diese nach 6 Monaten bei unzureichendem Ansprechen und guter Verträglichkeit auf 10 mg/d zu steigern, erreichten in 46% der Fälle den primären Endpunkt definiert als Abfall der AP auf < 1,67x ULN, mindestens um 15% des Ausgangswerts sowie Normalisierung des Serumbilirubins. Höhere OCA-Dosierungen zeigten kein besseres biochemisches Ansprechen, führten aber vermehrt zu Pruritus411. Pruritus stellt allgemein die relevanteste Nebenwirkung von OCA dar und führte bei 4% der Patienten im 6-Jahres-Follow-up der Zulassungsstudie zum Therapieabbruch[412]. Ferner wird unter OCA gehäuft eine LDL-Erhöhung beobachtet[411, 413]. Neben der Verbesserung prognostischer Scores[414] führte eine Therapie mit OCA auch zur signifikanten Verbesserung histologischer Parameter[415]. Eine Studie verglich kürzlich die 209 mit OCA-behandelten Patienten der POISE-Studie mit PBC-Patienten aus der Global PBC und UK PBC-Kohorte über einen Zeitraum von 6 Jahren. Wenngleich während dieser kurzen Therapiedauer die OCA-behandelten Patienten einen deutlichen Vorteil für Endpunkte wie hepatische Dekompensation und transplantationsfreies Überleben mit einer Risikoreduktion von 70-80% aufwiesen, soll angemerkt werden, dass dabei in einer Studie behandelte Patienten mit Patienten aus internationalen Registern verglichen wurden[416].

Nach Erhalt der bedingten Zulassung wurden von der FDA, EMA, BfArM und Swiss Medic aufgrund negativer Ereignisse unter OCA bei dekompensierter Leberzirrhose, eine Kontraindikation für OCA bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose und vorherigem Dekompensationsereignis ausgesprochen. In einem weiteren Schritt wurde von der FDA und Swiss Medic die Behandlung von Patienten mit Hinweis auf eine portale Hypertension als kontraindiziert angesehen. Diese Empfehlungen basieren auf Fallberichten von akutem Leberversagen vermutlich in Folge einer OCA-Überdosierung bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung[417].

Die für eine Marktzulassung von den Behörden auferlegte Phase IIIb-Studie untersuchte OCA gegenüber Placebo über 8 Jahre bei PBC-Patienten in überwiegend fortgeschrittenen Krankheitsstadien hinsichtlich klinischer Endpunkte wie hepatische Dekompensation, Notwendigkeit einer Lebertransplantation und Leber-assoziierte Mortalität. Die in dieser Studie untersuchten Patienten wären jedoch aufgrund klinischer Zeichen einer portalen Hypertension zu einem relevanten Anteil (51.8% unter OCA; 59.0% unter Placebo) nach der Zulassungsanpassung nicht für eine Behandlung zugelassen gewesen. Hinsichtlich der klinischen Endpunkte konnten keine Unterschiede zwischen OCA und Placebo erreicht werden. In einer Post-hoc Analyse der nach der neuen FDA-Zulassung behandelten Patienten (OCA: N=81; Placebo: N=68), wurden mehr Transplantationen (7 gegenüber 1) in der OCA-behandelten Gruppe berichtet (https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/updated-agenda-information-september-13-2024-meeting-gastrointestinal-drugs-advisory-committee#event-information; Intercept Präsentation ab Slide CC64; FDA Slide 47). Unter den transplantierten Patienten befanden sich sechs zu Beginn der Studie möglicherweise nicht-zirrhotische Patienten. Es sei allerdings angemerkt, dass eine unterschiedliche mediane Behandlungsdauer (OCA: 29.6 Monate; Placebo: 19.0 Monate) vorlag. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie empfahl im Juni 2024 das Beratungsgremium der EMA, die bedingte Zulassung von OCA zu widerrufen. Zum aktuellen Zeitpunkt (September 2024) der Leitlinienerstellung wurde gerichtlich eine Aussetzung der Entscheidung der Europäischen Kommission erwirkt. Damit bleibt die bedingte Marktzulassung von Obeticholsäure zur Behandlung der PBC in Europa zunächst weiter in Kraft. Das Beratungsgremium der FDA hat am 13. September 2024 gegen ein günstiges Nutzen/Risiko-Verhältnis von Obeticholsäure zur Zweitlinien-Behandlung von PBC-Patienten gestimmt, wobei die endgültige Entscheidung über die weitere Marktzulassung von Obeticholsäure in den USA durch die FDA noch aussteht (https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/updated-agenda-information-september-13-2024-meeting-gastrointestinal-drugs-advisory-committee#event-information) Fibrate, nukleäre Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor-(PPAR)-Agonisten, sind zur Therapie der Hyperlipidämie zugelassen. Eine Metaanalyse von Phase-II-Studien und mehreren Kohortenstudien belegt, dass die Kombinationstherapie von Bezafibrat und UDCA biochemische Marker wie AP und Serumbilirubin bei Patienten mit unzureichendem UDCA-Ansprechen signifikant reduziert[418-421]. Im BEZURSO-Trial, einer randomisierten Phase-III-Studie, wurden 100 Patienten, die gemäß der Paris-II Kriterien auf eine UDCA-Therapie nicht angesprochen hatten, entweder mit einer Kombination aus 400 mg Bezafibrat pro Tag und UDCA oder mit UDCA und Placebo behandelt. Der Endpunkt normwertige AST, ALT, AP, modifizierte Prothrombinzeit sowie normwertiges Bilirubin wurde in der Bezafibrat-Gruppe bei 31% der Patienten erreicht gegenüber 0% in der Placebo-Gruppe. Zwei Drittel der Patienten wiesen eine komplette Normalisierung ihrer AP-Werte auf. Ferner wurde eine Abnahme der Lebersteifigkeit sowie eine signifikante Reduktion von Pruritus beobachtet[422]. In einer japanischen Kohorte verbesserte sich zudem das transplantationsfreie Überleben unter Bezafibrat[423]. Allerdings handelt es sich hierbei um eine retrospektive Kohorten-Analyse, wobei Angaben zur Dosierung von UDCA und Bezafibrat, Indikation einer

Zweitlinientherapie, sowie klinische und laborchemische Parameter zu Therapiestart und im Therapieverlauf fehlen und das Therapieansprechen nicht berücksichtigt wird. Zu den Nebenwirkungen von Fibraten zählen Myalgien, gastrointestinale Beschwerden und ein Anstieg der Nierenretentionsparameter. Eine Hepatotoxizität wurde in 6% der Fälle beobachtet, die teils einer Steroidtherapie bedurfte[423, 424]. Ein entsprechendes Monitoring ist daher notwendig. Bei dekompensierter Leberzirrhose oder eingeschränkter Nierenfunktion sind Fibrate kontraindiziert.

Die Wirksamkeit in der Zweitlinientherapie von OCA und Fibraten jeweils in Kombination mit UDCA wurde in einer retrospektiven, multizentrischen, internationalen Studie direkt miteinander verglichen. Hier konnten Fibrate die AP effektiver senken, bei OCA fanden sich niedrigere Serumtransaminasen, so dass für keine Kombinationstherapie eine klare Überlegenheit bestand[425]. Neben den günstigeren Kosten spricht für Fibrate deren antipruritogene Wirkung[426]. Fibrate sind allerdings für die PBC-Therapie nicht zugelassen.

Es existieren wenige, aber vielversprechende Daten zur möglichen additiven Wirkung einer Dreifachtherapie aus UDCA, OCA sowie Fibraten bei PBC-Patienten, die auf eine Zweitlinientherapie (UDCA+OCA oder UDCA+Fibrat) nicht ausreichend angesprochen haben[427, 428].

Die neuen PPAR-Agonisten Elafibranor und Seladelpar wurden in zwei großen Phase-III-Studien auf den Surrogatmarker-Endpunkt, definiert als Abfall der AP auf < 1,67x ULN, mindestens um 15% des Ausgangswerts sowie Normalisierung des Serumbilirubins, untersucht. Dieser wurde in der ELAVITE Studie in 51.0% der mit Elafibranor, in der RESPONSE-Studie in 61.7% der mit Seladelpar behandelten Patienten erreicht. Elafibranor wurde im September 2024 von der EMA zugelassen.

Referenzen

404 Carbone M, Mells GF, Pells G, et al. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid. Gastroenterology 2013;144:560-569 e7; quiz e13-4.
411 Nevens F, Andreone P, Mazzella G, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med 2016;375:631-43.
412 Trauner M, Nevens F, Shiffman ML, et al. Long-term efficacy and safety of obeticholic acid for patients with primary biliary cholangitis: 3-year results of an international open-label extension study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2019;4:445-453
413 Hirschfield GM, Mason A, Luketic V, et al. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. Gastroenterology 2015;148:751-61 e8.
414 Harms MH, Hirschfield GM, Floreani A, et al. Obeticholic acid is associated with improvements in AST-to-platelet ratio index and GLOBE score in patients with primary biliary cholangitis. JHEP Rep 2021;3:100191.
415 Bowlus CL, Pockros PJ, Kremer AE, et al. Long-Term Obeticholic Acid Therapy Improves Histological Endpoints in Patients With Primary Biliary Cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2019.
416 Murillo Perez CF, Fisher H, Hiu S, 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;163:1630-1642 e3.
417 Eaton JE, Vuppalanchi R, Reddy R, et al. Liver Injury in Patients With Cholestatic Liver Disease Treated With Obeticholic Acid. Hepatology 2020;71:1511-1514.
418 Grigorian AY, Mardini HE, Corpechot C, et al. Fenofibrate is effective adjunctive therapy in the treatment of primary biliary cirrhosis: A meta-analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2015;39:296-306.
419 Honda A, Ikegami T, Nakamuta M, et al. Anticholestatic effects of bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis treated with ursodeoxycholic acid. Hepatology 2013;57:1931-41.
420 Honda A, Tanaka A, Kaneko T, et al. Bezafibrate Improves GLOBE and UK-PBC Scores and Long-Term Outcomes in Patients With Primary Biliary Cholangitis. Hepatology 2019;70:2035-2046.
421 Tanaka A, Hirohara J, Nakanuma Y, et al. Biochemical responses to bezafibrate improve longterm outcome in asymptomatic patients with primary biliary cirrhosis refractory to UDCA. J Gastroenterol 2015;50:675-82.
422 Corpechot C, Chazouilleres O, Rousseau A, et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med 2018;378:2171-2181.
423 Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, et al. Association of bezafibrate with transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol 2021;75:565-571.
424 Hosonuma K, Sato K, Yamazaki Y, et al. A prospective randomized controlled study of long-term combination therapy using ursodeoxycholic acid and bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis and dyslipidemia. Am J Gastroenterol 2015;110:423-31.
425 Reig A, Alvarez-Navascues C, Vergara M, et al. Obeticholic Acid and Fibrates in Primary Biliary Cholangitis: Comparative Effects in a Multicentric Observational Study. Am J Gastroenterol 2021;116:2250-2257.

426 Reig A, Sese P, Pares A. Effects of Bezafibrate on Outcome and Pruritus in Primary Biliary Cholangitis With Suboptimal Ursodeoxycholic Acid Response. Am J Gastroenterol 2018;113:49-55.
427 Soret PA, Lam L, Carrat F, et al. Combination of fibrates with obeticholic acid is able to normalise biochemical liver tests in patients with difficult-to-treat primary biliary cholangitis. Aliment Pharmacol Ther 2021;53:1138-1146.
428 Smets L, Verbeek J, Korf H, et al. Improved Markers of Cholestatic Liver Injury in Patients With Primary Biliary Cholangitis Treated With Obeticholic Acid and Bezafibrate. Hepatology 2021;73:2598-2600.

Empfehlung 3.11 **modifiziert 2023**

Bei Pruritus kann zusätzlich das Austauscherharz Colestyramin in zeitlichem Abstand (2 - 4 Stunden) zur Einnahme von UDCA und ggf. weiteren Medikamenten eingesetzt werden. Wenn die Patienten noch kein Bezafibrat in ihrer Therapie hatten, kann alternativ Bezafibrat eingesetzt werden. Dabei handelt es sich um einen Off-Label-Use.

[Empfehlungsgrad 0, Konsens]

Colestyramin Pruritusverbesserung: LOW ⊕⊕⊖⊖ Duncan et al. 1984[429] (RCT, i.v. Colestyramin vs. Placebo, 7 PBC Patienten, über 8 Tage), Xu et al. 2022[430] (Metaanalyse, relevante Indirektheit da Colestyramin nicht allein, sondern nur in Kombination mit UDCA untersucht wurde)

Bezafibrat Pruritusverbesserung:

LOW ⊕⊕⊖⊖ Shen et al. 2021[431] (Metaanalyse, unterschiedliche Fibrate, 2 RCTs und 5 Observationsstudien)

MODERATE (⊕⊕⊕⊖) de Vries et al. 2021[432] (RCT, relevante Indirektheit, da mehr PSC- als PBC-Patienten)

HIGH (⊕⊕⊕⊕) Xu et al. 2022[430] (Metaanalyse, RCTs)

PICO-Frage: Vergleich der Verbesserung des Pruritus unter Colestyramin vs. Bezafibrat.

Referenzen

429 Duncan JS, Kennedy HJ, Triger DR. Treatment of pruritus due to chronic obstructive liver disease. Br Med J (Clin Res Ed). 1984;289:22.
430 Xu C, Yue R, Lv X, et al. Efficacy and safety of pharmacological interventions for pruritus in primary biliar cholangitis: A systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol 2022;13:835991.
431 Shen N, Pan J, Miao H, et al. Fibrates for the treatment of pruritus in primary biliary cholangitis: a systematic review and meta-analysis. Ann Palliat Med 2021;10:7697-7705.
432 de Vries E, Bolier R, Goet J, et al. Fibrates for Itch (FITCH) in Fibrosing Cholangiopathies: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. Gastroenterology 2021;160:734-743 e6.

Empfehlung 3.12 **neu 2023**

Bei Ineffektivität oder Unverträglichkeit von Colestyramin oder Bezafibrat sollte eine Off-Label Therapie mit Rifampicin in einer Dosierung von 150 - 600mg/d erwogen werden. Als weitere Off-Label-Alternativen können Naltrexon oder Sertralin eingesetzt werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung|Empfehlung offen, Konsens]

Literatur: Ghent et al. 1988[433], Bachs et al. 1989[434], Podesta et al. 1991[435], Tandon et al. 2007[436], Mayo et al. 2007[437], Corpechot et al. 2011[399],

Referenzen

399 Corpechot C, Chazouilleres O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. J Hepatol 2011;55:1361-7.
433 Ghent CN, Carruthers SG. Treatment of pruritus in primary biliary cirrhosis with rifampin. Results of a double-blind, crossover, randomized trial. Gastroenterology. 1988;94:488-93.

434 Bachs L, Pares A, Elena M, et al. Comparison of rifampicin with phenobarbitone for treatment of pruritus in biliary cirrhosis. Lancet 1989;1:574-6.
435 Podesta A, Lopez P, Terg R, et al. Treatment of pruritus of primary biliary cirrhosis with rifampin. Dig Dis Sci. 1991;36:216-20.
436 Tandon P, Rowe BH, Vandermeer B, et al. The efficacy and safety of bile Acid binding agents, opioid antagonists, or rifampin in the treatment of cholestasis-associated pruritus. Am J Gastroenterol. 2007;102:1528-36. Epub 2007 Mar 31.
437 Mayo MJ, Handem I, Saldana S, et al. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. Hepatology 2007;45:666-74.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 8 of 12, August 2025) am 26.08.2025

#	Suchschritt
1	MeSH descriptor: [Pruritus] explode all trees
2	(itch* OR prurit*):ti
3	MeSH descriptor: [Cholangitis] explode all trees
4	MeSH descriptor: [Cholecystitis] explode all trees
5	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees
6	(biliary NEXT cirrhos* OR biliary NEXT cholangitis):ti,ab,kw
7	(cholestatic* OR cholangiti* OR cholecysti*):ti
8	((gallbladder OR "gall bladder") AND (inflammation OR empyema)):ti
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	#9 with Cochrane Library publication date from Aug 2020 to present
11	#9 with Cochrane Library publication date from Aug 2023 to present
12	#10 NOT #11

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 26.08.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:
Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:
Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	pruritus[mh]
2	itch*[ti] OR prurit*[ti]
3	cholangitis[mh]
4	cholecystitis[mh]
5	"liver cirrhosis, biliary"[mh]
6	"biliary cirrhos*"[tiab] OR "biliary cholangitis"[tiab] OR cholestatic*[ti] OR cholangiti*[ti] OR cholecysti*[ti]
7	(gallbladder[ti] OR gall bladder[ti]) AND (inflammation[ti] OR empyema[ti])
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])

#	Suchschritt
10	(#9) AND ("2020/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
12	(#8) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR ((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
13	(#12) AND ("2020/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
14	(#13) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
15	(#14) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
16	(#15) NOT (#11)
17	(#16) AND ("2023/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
18	#16 NOT #17

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 29.08.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Ashraf T, Abunada O, Seerani N, Ali K, Muhammad A, Mir SL, et al.** Correction: the role of seladelpar in primary biliary cholangitis: a systematic review and meta-analysis. BMC Gastroenterol 2025;25(1):602.
2. **Ashraf T, Abunada O, Seerani N, Ali K, Muhammad A, Mir SL, et al.** The role of seladelpar in primary biliary cholangitis: a systematic review and meta-analysis. BMC Gastroenterol 2025;25(1):224.
3. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).** Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr): autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter; S3-Leitlinie, Langfassung, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 021-027. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2024. [Zugriff: 28.08.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-027l_S3_Seltene-Lebererkrankungen-LeiSeLebEr-autoimmune-Lebererkrankungen-Paediatrie-Erwachsenenalter_2025-02.pdf.
4. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).** Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr): autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter; S3-Leitlinie, Leitlinienreport, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 021-027. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2024. [Zugriff: 28.08.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-027m_S3_Seltene-Lebererkrankungen-LeiSeLebEr-autoimmune-Lebererkrankungen-Paediatrie-Erwachsenenalter_2025-02.pdf.
5. **Gadour E, Miutescu B, Bashir H, Ali A, Alanzi S, Al-Shahrani AA, et al.** Efficacy and safety of novel oral anti-cholestatic agents for primary biliary cholangitis: meta-analyses and systematic review. Pharmaceuticals (Basel) 2025;18(5).
6. **Saeedian B, Babajani N, Bagheri T, Shirmard FO, Pourfaraji SM.** Efficacy and safety of PPAR agonists in primary biliary cholangitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Gastroenterol 2025;25(1):230.
7. **Zaidi MH, Haider Z, Sadia F, Tayyab M, Tariq MN, Ans HH, et al.** Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) agonists for patients with primary biliary cholangitis with inadequate response to ursodeoxycholic acid (UDCA): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. JGH Open 2025;9(6):e70196.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-234

Verfasser	
Name der Institution	1) Medizinische Klinik und Poliklinik I - Allgemeine Innere Medizin Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn 2) I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Namen aller beteiligten Sachverständigen	DGVS & DGIM
Datum der Erstellung	25. September 2025

Indikation
Behandlung der primären biliären Cholangitis (PBC) in Kombination mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Erwachsenen, die UDCA nicht vertragen
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? *(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*
Die primär biliäre Cholangitis (PBC) ist eine Autoimmunerkrankung der kleinsten intrahepatischen Gallengänge. Die PBC gehört zu den Seltenen Erkrankungen entsprechend der EU-Definition mit < 50 Betroffenen pro 100.000 Einwohner. Unbehandelt führt die PBC zur Leberzirrhose und zum Tod, wobei der Progress zur Leberzirrhose sehr langsam verläuft. In einer Studie zum natürlichen Verlauf der PBC betrug das Risiko, die Endpunkte „Tod“ oder „Lebertransplantation“ innerhalb von 10 Jahren zu erreichen, in den frühen Stadien der PBC circa 5% und bei höhergradiger Fibrose circa 30%.[1] Die Erstlinientherapie der PBC besteht aus Ursodeoxycholsäure (UDCA, ursodeoxycholic acid). Es sprechen circa 30-40% der PBC-Patienten auf die Therapie mit UDCA nicht ausreichend an.[2] Nur bei einem sehr kleinen Anteil der PBC-Patienten liegt eine Unverträglichkeit gegenüber der Therapie mit UDCA vor. **Somit besteht ein Bedarf an Optionen zur Zweitlinientherapie für die PBC-Patienten, die nicht oder nicht ausreichend auf UDCA laborchemisch ansprechen** oder seltener für die Patienten, die Unverträglichkeit gegenüber UDCA aufweisen**.** Bei unzureichendem Ansprechen wird die Zweitlinientherapie der PBC in Kombination mit fortgeführter UDCA-Gabe angewendet. Vor dem Hintergrund des langsamen Krankheitsprogresses werden Surrogatparameter benötigt, die den langfristigen Verlauf der PBC in Bezug auf das transplantationsfreie Überleben widerspiegeln.

Die Laborparameter Alkalische Phosphatase (AP) und Bilirubin sind etablierte Surrogatparameter für die Prognose der PBC.[3] Sie sind auch Bestandteile qualitativer Scores zur Analyse des Therapieansprechens, wie beispielsweise die Paris-II-Kriterien nach einjähriger UDCA-Therapie (mit den Zielparametern normwertiges Bilirubin, AP < 1,5x ULN, upper limit of normal, oberer Grenzwert des Referenzbereichs, und AST < 1,5x ULN) oder die Toronto-Kriterien nach zweijähriger UDCA-Therapie (mit dem Zielparameter AP < 1,67x ULN).[4] Weiterhin wird empfohlen, die Prognose der PBC auch anhand quantitativer, kontinuierliche prognostische Scores zu beurteilen, wie u.a. der GLOBE-Score, der für das Therapieansprechen nach einjähriger UDCA-Therapie entwickelt wurde.[4-6] Im GLOBE-Score sind die Kriterien Albumin (zu Therapiestart), Thrombozytenanzahl (zu Therapiestart) und AST oder ALT, Bilirubin und ALP nach 1 Jahr UDCA-Therapie enthalten. Zusätzlich zu diesen prognostischen Scores, die auf Laborparameter basieren, soll auch eine Risikostratifizierung der PBC anhand der Quantifizierung der Leberfibrosierung vorgenommen werden, da diese prognosebestimmend ist.[6-8] Die für die PBC am umfangreichsten validierte, nicht-invasive Methode zur Quantifizierung der Leberfibrose ist die transiente Elastographie.[6]

Für die Patientinnen und Patienten belastende Symptome der PBC sind vorrangig Pruritus und Fatigue. Die aktuell zugelassene Therapie des cholestatischen Pruritus bei der PBC ist Colestyramin. Die Zulassung von Colestyramin beruht auf älteren, placebo-kontrollierten Studien mit kleinen Patientenzahlen.[9,10] Eine wirksame Therapie der Fatigue steht aktuell nicht zur Verfügung.

Von 2016 bis 2024 war **Obeticholsäure** (OCA, obeticholic acid), ein Farnesoid-X-Rezeptor-Agonist, als Zweitlinientherapie der PBC in der EU bedingt zugelassen. In der Zulassungsstudie (POISE) war ein unzureichendes Ansprechen auf UDCA als AP > 1,67x ULN und/oder eine Erhöhung des Serumbilirubins bis zum 2x ULN definiert.[11] In der POISE-Studie erreichten 46% der Patienten unter OCA im Vergleich zu 10% in der Placebogruppe nach 52 Wochen den primären Endpunkt, definiert als Abfall der AP auf < 1,67x ULN, mindestens um 15% des Ausgangswerts, sowie Normalisierung des Serumbilirubins. In der von den Zulassungsbehörden auferlegten, nachfolgenden Phase-IIIb-COBALT-Studie, die einen Beobachtungszeitraum unter OCA von circa 8 Jahren abdeckte und frühzeitig abgebrochen werden musste, wurden Sicherheitsrisiken und eine reduzierte Wirksamkeit von OCA evident.[12] Als Folge empfahl das Beratungsgremium der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) den Widerruf der Marktzulassung von OCA Ende Juni 2024. Ende 2024 wurde dann für OCA die Marktzulassung in der EU widerrufen.

Ein häufig in europäischen Zentren angewendetes Zweitlinienmedikament der PBC ist **Bezafibrat**, ein Pan-PPAR (Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor) Agonist, welches aber für diese spezifische Indikation keine Zulassung besitzt. In der 24-monatigen, placebo-kontrollierten Phase-III-BEZURSO-Studie konnte der primäre Endpunkt, bestehend aus Normalisierung der AP, Transaminasen, modifizierter Prothrombinzeit sowie des Bilirubins und Albumins, in der Bezafibrat-Gruppe bei 31% der Patienten erreicht werden gegenüber 0% in der Placebo-Gruppe.[13] 67% der Patienten wiesen unter Bezafibrat eine komplette Normalisierung der AP-Werte auf. Die Lebersteifigkeit fiel in 15% der Patienten unter Bezafibrat nach 2 Jahren Therapie ab im Gegensatz zur Placebogruppe, in der die Lebersteifigkeit in 22% der Fälle anstieg. In einer retrospektiven, langfristige Wirksamkeitsanalyse aus Japan war der Einsatz von Bezafibrat als Zweitlinientherapie bei der PBC mit einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität, der leberbedingten Mortalität und der Notwendigkeit einer Lebertransplantation assoziiert. [14] In einer kleineren Kohortenstudie konnte über 5 Jahre die Kombinationstherapie aus UDCA und Bezafibrat eine Reduktion der Leberfibrose auf histologischer Ebene detektiert werden.[15]

Elafibranor ist ein dualer PPAR-α/δ-Agonist. In der Zulassungsstudie für die PBC (ELATIVE-Studie) konnte gezeigt werden, dass nach 52 Wochen Therapie 51% der PBC-Patientinnen und Patienten unter 80mg/d Elafibranor den primären Endpunkt, bestehend aus Abfall der AP auf < 1,67x ULN, mindestens um 15% des Ausgangswerts, sowie Normalisierung des Serumbilirubins, also

entsprechend der POISE-Kriterien für OCA, erreicht hatten im Vergleich zu 4% in der Placebogruppe.[16] 15% der Patientinnen und Patienten unter Elafibranor erreichten eine Normalisierung der AP im Vergleich zu 0% der Placebogruppe. Von den 54 Teilnehmern mit fortgeschrittener PBC erreichten 46% der Patienten unter Elafibranor gegenüber 0% der Patienten unter Placebo den primären Endpunkt. 43% der Patienten in der ELATIVE Studie hatten eine höhergradige Leberfibrose oder Leberzirrhose. Eine Dosisanpassung von Elafibranor ist laut Zulassung bei Leberzirrhose nicht notwendig. In Bezug auf Pruritus konnte Elafibranor die Intensität des Pruritus senken, dieser Effekt war jedoch nicht signifikant gegenüber Placebo. Positive Effekte der Elafibranor-Therapie auf eine vorbestehende Fatigue wurden nicht untersucht. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Elafibranor und Placebo hinsichtlich einer Reduktion der Lebersteifigkeit gemessen mittels Elastographie.
Nebenwirkungen von Elafibranor anhand der ELATIVE-Studie umfassen vorrangig gastrointestinale Nebenwirkungen, wie abdominelle Schmerzen, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen (in > 10% der Fälle). Ausgeprägte Effekte auf die Nierenfunktion wurden nicht beobachtet, wobei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ausgeschlossen waren. In der ELATIVE-Studie wurde ein Anstieg des Serumkreatinins um 25 % über den Ausgangswert bei 11 Patienten unter Elafibranor (10,2 %) und bei 4 Patienten unter Placebo (7,5 %) beobachtet. Myalgien traten in der BEZURSO-Studie unter Bezafibrat in 20% auf. In der ELATIVE-Studie wurden Myalgien als Nebenwirkungen nicht systematisch erhoben, es würden nur Rückenschmerzen erfasst. Hinzukommend wurde ein erhöhtes Frakturrisiko unter Elafibranor in 6% der Fälle gegenüber 0% in der Placebo-Gruppe detektiert.
Seit Ende September 2024 ist Elafibranor in der EU als Zweitlinientherapie der PBC bedingt zugelassen. Der Einsatz von Elafibranor wird laut Zulassung bei einer dekompensierten Leberzirrhose (Stadium Child-Pugh C) nicht empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit in diesen Stadien nicht untersucht wurden.

Seladelpar ist ein PPAR-δ-Agonist. In der Zulassungsstudie für die PBC (RESPONSE-Studie) konnte gezeigt werden, dass nach 52 Wochen Therapie 62% der PBC-Patientinnen und Patienten unter 10mg/d Seladelpar den primären Endpunkt, bestehend aus Abfall der AP auf < 1,67x ULN, mindestens um 15% des Ausgangswerts, sowie Normalisierung des Serumbilirubins erreicht hatten im Vergleich zu 20% in der Placebogruppe.[17] 25% der Patientinnen und Patienten unter Seladelpar erreichten eine Normalisierung der AP im Vergleich zu 0% der Placebogruppe. Seladelpar führte zu einer stärkeren Reduktion des Pruritus als Placebo. Nebenwirkungen unterschieden sich zwischen der Seladelpar- und der Placebo-Gruppe nicht signifikant. Seit Ende Februar 2025 ist Seladelpar in der EU als Zweitlinientherapie der PBC bedingt zugelassen. Der Einsatz von Seladelpar wird laut Zulassung bei einer schweren Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

In der S3-Leitlinie „Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – autoimmune Leberer-krankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“ der Deutschen Gesell-schaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS; AWMF-Registernummer: 021 – 027) wird keine Substanz für die Zweitlinientherapie der PBC favorisiert, da keine vergleichenden Studien vorliegen. Es findet sich die Empfehlung: „Bei Patienten mit unzureichendem UDCA-Ansprechen und Risiko der Krankheitsprogression sollte eine Zweitlinientherapie in Kombination mit UDCA erfolgen. Die Zweitlinientherapie sollte unter Berücksichtigung des Stadiums der Erkrankung, Alter des Patienten, der Symptomlast und zusätzlichen therapeutischen Effekte der Medikamente erfolgen.“[18]

Hinsichtlich der **Versorgungspraxis** in Deutschland liegt eine Registerarbeit aus der Zeit vor, als OCA in Deutschland noch als Zweitlinientherapie der PBC zugelassen war. In einer deutschen Registerstudie wurden OCA und Bezafibrat in akademischen und nicht-akademischen in relativ gleicher Häufigkeit verschrieben (akademische Zentren: OCA 13% und Bezafibrat 14% vs. nicht-akademische Zentren: OCA 4,5% und Bezafibrat 6,5%).[19] Nach der Rücknahme der Marktzulassung besteht somit die meiste Erfahrung in der breiteren medizinischen Versorgung in Deutschland zum gegenwärtigen Zeitpunkt mit Bezafibrat.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?
(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Sekundäreffekte der Zweitlinientherapie der PBC könnten die Behandlungsentscheidungen beeinflussen. Hier spielt die Linderung von Pruritus sicherlich bei den aktuell vorhandenen Zweitlinientherapie die größte Rolle. Die antipruritogene Wirkung von Bezafibrat konnte sowohl in der BEZURSO-Studie anhand von sekundären Endpunkten als auch in einer Studie, die primär auf cholestatischen Pruritus ausgelegt war, belegt werden.[13,20] Diese Wirkung scheint für Bezafibrat ausgeprägter zu sein, als im Vergleich zu den neuen Substanzen Elafibranor und Seladelpar, als auch im Vergleich zu den bisherigen Substanzen zur Therapie des cholestatischen Pruritus (wie Colestyramin und off-label Rifampicin, Naltrexon oder Sertralin). Es liegen allerdings keine Vergleichsstudien vor. In der deutschen Leitlinie wird Bezafibrat als erste Alternative nach Colestyramin zur Therapie des Pruritus bei der PBC aufgeführt.[18] Anhand der in der Leitlinie erfolgten systematischen Literaturrecherche wurde anhand jüngerer Metaanalysen die Pruritusverbesserung unter Bezafibrat mit hoher Evidenzlage bewertet.

Aufgrund der relativ kürzlichen Marktzulassen sind vergleichende Studie der neuen Substanzen wahrscheinlich noch nicht aussagekräftig. In einer der ersten Metaanalyse zu diesem Thema war Elafibranor etwas effektiver hinsichtlich biochemischem Ansprechen, wohingegen Seladelpar eher den Juckreiz milderte.[21]

Es kann gemutmaßt werden, dass die Jahrestherapiekosten einen Einfluss auf die Behandlungsentscheidung haben, gerade weil sie sich bei den zur Verfügung stehenden Zweitlinientherapien der PBC derart stark unterscheiden. Schätzungsweise liegen die Jahrestherapiekosten für Bezafibrat bei circa 100EUR und für Elafibranor oder Seladelpar bei circa 50.000-70.000EUR.

Ein weiterer Faktor, der Einfluss auf die Behandlungsentscheidung bei den Zweitlinientherapie der PBC hat, ist sicherlich auch die off-label Gebrauch von Bezafibrat, der viele Behandlerinnen und Behandler zurückschrecken wird. Vor dem Hintergrund der Seltenheit der PBC und den geringen wirtschaftlichen Anreizen erscheint es unwahrscheinlich, dass eine Zulassung von Bezafibrat als Zweitlinientherapie der PBC jemals erfolgen wird. Somit wird dieser Faktor trotz sehr guter Evidenz bezüglich Wirksamkeit, Sekundäreffekten und Sicherheit von Bezafibrat die Behandlungsentscheidung beeinflussen. Eine Überlegenheit von Seladelpar gegenüber Bezafibrat ist aus den vorliegenden Daten nicht herauszulesen, so dass lediglich die medicolegale Situation hier bei einigen Verschreibern das teurere Medikament wird wählen lassen.

Referenzliste:

1) Corpechot C, Carrat F, Bahr A, et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. Gastroenterology. 2005;128:297-303.

2) Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical re-sponse to ursodeoxycholic Acid. Gastroenterology 2006;130:715-20.
3) Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, et al.; Global PBC Study Group. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. Gastroenterology. 2014;147:1338-49.
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;67:145-172.
5) Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, et al. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy. Gastroenterology. 2015;149:1804-1812.e4.
6) European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. J Hepatol. 2021;75:659-689.
7) Murillo Perez CF, Hirschfield GM, Corpechot C, et al. Fibrosis stage is an independent predictor of outcome in primary biliary cholangitis despite biochemical treatment response. Aliment Pharmacol Ther. 2019;50:1127-1136.
8) Corpechot C, Carrat F, Gaouar F, et al. Liver stiffness measurement by vibration-controlled transient elastography improves outcome prediction in primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2022;77:1545-1553.
9) Duncan JS, Kennedy HJ, Triger DR. Treatment of pruritus due to chronic obstructive liver disease. Br Med J (Clin Res Ed). 1984;289:22.
10) Di Padova C, Tritapepe R, Rovagnati P, et al. Double-blind placebo-controlled clinical trial of microporous cholestyramine in the treatment of intra- and extra-hepatic cholestasis: relationship between itching and serum bile acids. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 1984;6:773-6.
11) Nevens F, Andreone P, Mazzella G, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med 2016;375:631-43.
12) Kowdley KV, Hirschfield GM, Coombs C, et al. COBALT: A Confirmatory Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis With Placebo and External Controls. Am J Gastroenterol. 2025;120:390-400.
13) Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med. 2018;378:2171-2181.
14) Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, et al. Association of bezafibrate with transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2021;75:565-571.
15) Sorda JA, González Ballerga E, Barreyro FJ, et al. Bezafibrate therapy in primary biliary cholangitis refractory to ursodeoxycholic acid: a longitudinal study of paired liver biopsies at 5 years of follow up. Aliment Pharmacol Ther. 2021;54:1202-1212.
16) Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C, et al. Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med. 2024;390:795-805.
17) Hirschfield GM, Bowlus CL, Mayo MJ, et al. A Phase 3 Trial of Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med. 2024;390:783-794.
18) Autorinnen/Autoren; Collaborators. S3-Leitlinie „Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – Autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) [S3 guideline "Rare liver diseases (LeiSe LebEr) - Autoimmune liver diseases from paediatrics to adulthood" of the German Society of Gastroenterology, Digestive and Metabolic Diseases (DGVS)]. Z Gastroenterol. 2025;63:604-688.
19) Wiegand J, Franke A, Müller T, et al. Sub-optimal therapy of patients with primary biliary cholangitis (PBC) in the real-life stetting of the German PBC cohort. Sub-optimale Behandlung von Patienten mit Primär Biliärer Cholangitis (PBC) im klinischen Alltag der deutschen PBC Kohorte. Z Gastroenterol. 2024;62:1931-1942.

20) de Vries E, Bolier R, Goet J, et al. Fibrates for Itch (FITCH) in Fibrosing Cholangiopathies: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. Gastroenterology. 2021;160:734-743.
21) Giannini EG, Pasta A, Calabrese F, et al. Second-Line Treatment for Patients With Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review With Network Meta-Analysis. Liver Int. 2025;45:e16222.