

## Neue Therapieansätze bei primärer biliärer Cholangitis

### [CME]

Die primäre biliäre Cholangitis (PBC) ist eine seltene, chronische, autoimmunologische Lebererkrankung mit weltweit steigender Prävalenz. Sie betrifft vorwiegend Frauen ab 40 Jahren<sup>[1], [2]</sup> und ist durch eine Destruktion der interlobulären Gallengänge mit Cholestase charakterisiert<sup>[1]</sup>. Steigende Cholestasewerte sind mit einer schlechten Prognose korreliert. Die PBC kann zu Leberzirrhose und vorzeitigem Tod führen. Eine Lebertransplantation ist möglich<sup>[1], [3]</sup>. Für die Arzneimitteltherapie ist bisher nur Ursodeoxycholsäure zugelassen<sup>[1], [4], [5]</sup>. Allerdings sprechen 40% der Betroffenen nicht ausreichend auf diese Therapie<sup>[6], [7]</sup> an, und 3-5% haben nicht akzeptable Nebenwirkungen (NW;<sup>[7]</sup>). Obeticholsäure, ein selektiver Farnesoid-X-Rezeptor-Agonist, ist als bisher einziger Arzneistoff für die Zweitlinien-Therapie zugelassen<sup>[4]</sup>. Von den damit Behandelten sprechen aber auch nur 50% biochemisch an, und der Juckreiz, ein typisches und sehr lästiges Symptom der PBC, kann sogar zunehmen<sup>[8]</sup>.

Obwohl die PBC eine Autoimmunerkrankung ist, haben die üblichen Medikamente zur Suppression des Immunsystems keine befriedigende Wirkung gezeigt. Neuerdings werden Substanzen eingesetzt, die gezielter antiinflammatorisch direkt auf die M2-Typ-Makrophagen in der Leber (von Kupffersche Sternzellen) wirken. Zwei Vertreter dieser Substanzgruppe, Elafibranor und Seladelpar, wurden in zwei Studien bei PBC getestet und die Ergebnisse jetzt im N. Engl. J. Med. publiziert<sup>[9], [10]</sup>.

Bei der PBC spielen die „Peroxisome Proliferator-Activated“-Rezeptoren (PPAR)  $\alpha$  und  $\delta$  pathogenetisch eine wichtige Rolle; sie sind auf mehreren Zellarten exprimiert. Beide jetzt getesteten Wirkstoffe sind oral wirksame Agonisten dieser Rezeptoren. Elafibranor wirkt auf beide Isomere (PPAR  $\alpha$  und  $\delta$ ), Seladelpar nur auf PPAR  $\delta$ . Man nimmt an, dass durch die agonistische Wirkung die PPAR-Hepatozyten den Fibroblasten-Wachstumsfaktor 21 freisetzen, welcher die Akkumulation von Gallensäuren verhindert, indem die Expression von Cholesterol-7-alpha-Hydroxylase reduziert wird (12-14). PPAR-Agonisten wirken auch direkt auf die M2-Typ-Makrophagen in der Leber antiinflammatorisch<sup>[11], [12], [13], [14], [15]</sup>. Beide klinischen Studien sollen hier kurz besprochen werden.

**ELATIVE-Studie** (Elafibranor;<sup>[9]</sup>): In diese multinationale (82 Zentren in 14 Ländern), doppelblinde, randomisierte, plazebokontrollierte Phase-III-Studie wurden Patientinnen (94% Frauen) zwischen 18 und 75 Jahren mit PBC eingeschlossen. Die Randomisierung in die therapeutischen Gruppen erfolgte 2:1. Alle Teilnehmerinnen hatten unzureichend auf Ursodeoxycholsäure angesprochen oder nicht akzeptable NW. Eine Gruppe (n = 108) erhielt einmal täglich 80 mg Elafibranor oral, die andere (n = 53) Plazebo. Der primäre Endpunkt war ein biochemisches Ansprechen; es war definiert als Wert der alkalischen Phosphatase (AP) < 1,67-fach der oberen Norm und normale Bilirubinwerte in Woche 52. Sekundäre Endpunkte waren Normalisierung der AP in Woche 52 und Abnahme des Juckreizes in

Woche 24 und 52, gemessen an der 10 Punkte umfassenden „Worst Itch Numeric Rating Scale“ (WI-NRS; 0 = kein Juckreiz bis 10 = unerträglicher Juckreiz).

Ca. 95% der insgesamt 161 Patientinnen konnten Ursodeoxycholsäure als Basistherapie weiter einnehmen. Der primäre Endpunkt wurde bei 51% (55 der 108) in der Elafibranor-Gruppe und bei 4% (2 der 53) in der Plazebo-Gruppe erreicht (95%-Konfidenzintervall = CI: 32-57;  $p < 0,001$ ). Die Werte der AP erreichten bei 15% in der Elafibranor- und bei keiner in der Plazebo-Gruppe nach 52 Wochen den Normalbereich (CI: 32-57;  $p < 0,001$ ). Der Juckreiz – wenn vorhanden (bei 44 in der Elafibranor- und bei 22 in der Plazebo-Gruppe) – veränderte sich in beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit und Erbrechen traten als NW häufiger in der Elafibranor-Gruppe auf.

**RESPONSE-Studie** (Seladelpar; <sup>[10]</sup>): In diese multinationale (90 Zentren in 24 Ländern) doppelblinde, randomisierte, plazebokontrollierte Phase-III-Studie wurden Patientinnen (92,3%) zwischen 18 und 75 Jahren mit PBC eingeschlossen. Die Randomisierung in die therapeutischen Gruppen erfolgte 2:1. Alle Teilnehmerinnen hatten unzureichend auf Ursodeoxycholsäure angesprochen oder nicht akzeptierbare NW. Eine Gruppe erhielt einmal täglich 10 mg Seladelpar oral, die andere Plazebo. Primärer Endpunkt war ebenfalls definiert als Erreichen der AP  $< 1,67$ -fach des oberen Normalwerts und normale Bilirubinwerte nach 12 Monaten. Sekundäre Endpunkte waren die Normalisierung der AP nach 12 Monaten sowie Abnahme des Juckreizes nach 6 und 12 Monaten gemessen an der WI-NRS (s.o.). Eine Abnahme des Juckreizes wurde nur gewertet, wenn er zu Beginn der Studie mindestens 4 Punkte oder höher war.

Knapp 94% der insgesamt 193 Teilnehmerinnen konnten Ursodeoxycholsäure als Basis weiter einnehmen. Der primäre Endpunkt nach 12 Monaten wurde von 61,7% in der Seladelpar- und von 20% in der Plazebo-Gruppe erreicht (CI: 27,7-53,4;  $p < 0,001$ ). Nach 12 Monaten war bei 25% in der Seladelpar und bei keiner in der Plazebo-Gruppe die AP normalisiert (CI: 18,3-33,2;  $p < 0,001$ ). In der Seladelpar-Gruppe wurde der Juckreiz signifikant häufiger gebessert als in der Plazebo-Gruppe (mediane Differenz: -1,5; CI: -2,5 bis -0,5;  $p = 0,005$ ). NW waren etwa gleich häufig in den beiden Gruppen.

In sehr informativen begleitenden Kommentaren mit Abbildungen werden die Pathogenese der PBC und die Wirkmechanismen der PPAR-Agonisten anschaulich erklärt <sup>[16]</sup>, <sup>[17]</sup>. Es wird auch erläutert, warum in solchen Studien biochemische Surrogatparameter als Endpunkte verwendet werden: Bei der PBC handelt es sich um eine langsam fortschreitende Erkrankung, bei der klinisch wichtige Endpunkte, wie Zirrhose, Tod oder Lebertransplantation, oft erst nach Jahrzehnten erreicht werden. Die lange Erfahrung mit der PBC hat gezeigt, dass die Cholestaseparameter (hier AP) sehr gut mit dem Verlauf der Erkrankung korrelieren. Daher sind die gewählten Endpunkte sinnvoll (16). Welche klinische Bedeutung dieser neuen Substanzgruppe zugemessen wird, zeigt sich auch daran, dass für die Interpretation der Ergebnisse Platz für einen zweiten Kommentar eingeräumt wurde <sup>[17]</sup>. In diesem wird betont, dass der Juckreiz bei diesen Patientinnen ein sehr beeinträchtigendes Symptom ist. Sofern er sehr stark und durch keine Maßnahme zu verbessern ist, kann er schon allein eine Indikation für eine Lebertransplantation sein. Warum der Juckreiz in der ELATIVE-Studie, nicht aber in der RESPONSE-Studie günstig beeinflusst wurde, bleibt unklar. Beide Studien zeigen eine deutliche

Verbesserung in den biochemischen Endpunkten, was wohl dazu führen wird, dass sich diese Medikamente künftig in der Zweitlinien-Therapie bei PBC etablieren werden<sup>[17]</sup>.

## Fazit

Agonisten der hepatischen „Peroxisome Proliferator-Activated“-Rezeptoren  $\alpha$  und  $\delta$  (PPAR) sind ein neuer Therapieansatz bei der PBC. In zwei Studien wurden Elafibranor und Seladelpar getestet<sup>[9]</sup>,<sup>[10]</sup>. Aufgrund der positiven Ergebnisse könnten sie künftig in der Zweitlinien-Therapie der PBC eingesetzt werden.

## Literatur

1. European Association for the Study of the Liver: J. Hepatol. 2017, 67, 145 ([Link zur Quelle](#))
2. Lv, T., et al.: J. Gastroenterol. Hepatol. 2021, 36, 1423. ([Link zur Quelle](#))
3. Lammers, W.J., et al. (Global PBC Study): Gastroenterology 2014, 147, 1338. ([Link zur Quelle](#))
4. Li, H., et al.: Biomed. Pharmacother. 2021, 140, 111754. ([Link zur Quelle](#))
5. Sauerbruch, T., et al.: Front. Physiol. 2021, 12, 718783. ([Link zur Quelle](#))
6. Corpechot, C., et al.: Hepatology 2008, 48, 871. ([Link zur Quelle](#))
7. Invernizzi, P., et al.: Dig. Liver Dis. 2017, 49, 841. ([Link zur Quelle](#))
8. Nevens, F., et al. (POISE = PBC OCA International Study of Efficacy): N. Engl. J. Med. 2016, 375, 631. ([Link zur Quelle](#))
9. Kowdley, K.V., et al. (ELATIVE = Study of Elafibranor in Patients With Primary Biliary Cholangitis): N. Engl. J. Med. 2024, 390, 795. ([Link zur Quelle](#))
10. Hirschfield, G.M., et al. (RESPONSE = Response to Seladelpar in Subjects With Primary Biliary Cholangitis (PBC) and an Inadequate Control to or an Intolerance to Ursodeoxycholic Acid): N. Engl. J. Med. 2024, 390, 783. ([Link zur Quelle](#))
11. Odegaard, J.I., et al.: Cell Metab. 2008, 7, 496. ([Link zur Quelle](#))
12. Jones, D., et al.: Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2017, 2, 716. ([Link zur Quelle](#))
13. Kouno, T., et al.: J. Biol. Chem. 2022, 298, 102056. ([Link zur Quelle](#))
14. Haczeyni, F., et al.: Hepatol. Commun. 2017, 1, 663. ([Link zur Quelle](#))
15. Bojic, L.A., et al.: Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2014, 34, 52. ([Link zur Quelle](#))
16. Assis, D.N.: N. Engl. J. Med. 2024, 390, 853. ([Link zur Quelle](#))
17. Schnabl, B.: N. Engl. J. Med. 2024, 390, 855. ([Link zur Quelle](#))