

Fettleber 2018

Gewichtsreduktion noch immer Therapie der Wahl bei NAFLD

Die nicht alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) umfasst ein Spektrum von pathologischen Veränderungen, das von harmlosen Fetteinlagerungen in der Leber bis zu Hepatitis, Zirrhose und Leberkarzinom reicht. Die therapeutischen Optionen sind gegenwärtig weitgehend auf Lebensstilmassnahmen reduziert.

Die nicht alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) und die nicht alkoholische Fettleberhepatitis (NASH) haben sich weltweit zu einem Problem von gigantischem Ausmass entwickelt. Laut Schätzungen dürften in Europa rund 72 Millionen Personen von NAFLD betroffen sein, rund 12 Millionen haben NASH und 2,5 Millionen vermutlich eine fortgeschrittene Leberfibrose (1). Übergewicht ist der entscheidende ätiologische Faktor; und Lebensstilmassnahmen – konkret Gewichtsreduktion – haben daher im Management der Erkrankung eine entscheidende Bedeutung. Gewichtsverlust reduziert, so Dr. Kate Hallsworth aus Newcastle (GB), nicht nur das Leberfett, sondern auch Entzündung und Fibrose.

KURZ & BÜNDIG

- ▶ Laut Schätzungen dürften in Europa rund 72 Millionen Personen von NAFLD und rund 12 Millionen von NASH betroffen sein.
- ▶ Goldstandard in der Diagnostik der nicht alkoholischen Fettlebererkrankung ist nach wie vor die Biopsie.
- ▶ 10 Prozent Gewichtsreduktion bedeuten eine 90-prozentige Chance auf Abheilung einer NASH.
- ▶ Zwischenmahlzeiten (Snacking) sind ein unabhängiger Risikofaktor für NAFLD.
- ▶ Das Ausmass der Fibrose ist bei NAFLD/NASH der einzige gesicherte prognostische Faktor für Gesamtmortalität, erhöhte leberspezifische Mortalität sowie erhöhtes Transplantations- und Karzinomrisiko.
- ▶ Eine NAFLD kann auch bei normalen Transaminasen in Richtung einer Zirrhose fortschreiten.
- ▶ Es gibt derzeit keine spezifisch für die Behandlung von NAFLD/NASH zugelassenen Medikamente. In Phase-III-Studien befinden sich der PPAR-alpha-delta-Agonist Elafibranor, der FXR-Agonist Obeticholsäure, der ASK1-Inhibitor Selonsertib sowie der duale CCR2-CCR5-Antagonist Cenicriviroc.

Allerdings zeige die Erfahrung, dass Gewichtsverlust im Alltag schwer erreichbar und noch schwerer zu erhalten sei (2). Hallsworth: «Körperliche Aktivität und Training verbessern ebenfalls die Gesundheit der Leber – und das auch unabhängig vom Körpergewicht. Dies ist auch insofern bedeutsam, als ein wesentlich höherer Anteil der NASH-Population an kardiovaskulären Ursachen verstirbt als an hepatischen Komplikationen und die kardiovaskuläre Prävention daher von höchster Wichtigkeit ist.»

Lebensstilintervention für alle Patienten mit NAFLD

Folglich empfiehlt die EASL-Leitlinie eine Lebensstilintervention bei allen Patienten mit nicht alkoholischer Fettlebererkrankung, unabhängig vom Schweregrad. Bei übergewichtigen Patienten sollte eine Gewichtsreduktion um 7 bis 10 Prozent angestrebt werden. Empfohlen wird eine mediterrane Kost. Industriell verarbeitete Lebensmittel (processed food) und Getränke mit hohem Fruktosegehalt sollten gemieden werden. Ausdauer- und Krafttraining werden empfohlen (3). Hallsworth unterstreicht, dass damit eine Auswahl an Interventionen zur Verfügung steht, die eine Anpassung an individuelle Bedürfnisse ermöglicht.

Vor allem sollte die Lebensstilintervention bei den bekannten Treibern der Leberverfettung ansetzen. Hallsworth nennt hier Kalorienüberschuss, industriell verarbeitete Lebensmittel, Fruktose und Snacks zwischen den Hauptmahlzeiten. Gerade diese kleinen Zwischenmahlzeiten konnten als unabhängiger Risikofaktor für NAFLD identifiziert werden. Hallsworth: «Bereits eine Gewichtszunahme von drei bis fünf Kilo erhöht das Risiko, NAFLD zu entwickeln.» Daten aus einer Interventionsstudie zeigen, dass bei mehr als 10 Prozent Gewichtsreduktion eine 90-prozentige Chance auf Abheilung einer NASH und eine 81-prozentige Wahrscheinlichkeit einer Fibroseregression besteht. Die Steatose bessert sich bei diesem Mass an Gewichtsreduktion bei 100 Prozent der Probanden. Allerdings erreichen innerhalb von 52 Wochen nur 10 Prozent der Patienten dieses ehrgeizige Ziel, während es 70 Prozent der Probanden nicht einmal gelingt, 5 Prozent abzunehmen (4). Hier müsse mit gezielten Interventionen nachgeholfen werden, betonte Hallsworth.

Was möglich ist, zeigt seit einigen Jahren eine britische Gruppe im Rahmen der Studie DiRECT (Diabetes Remission Clinical Trial). Das primäre Ziel der Studie bestand darin zu demonstrieren, dass ein mittels Formuladiät erreichter massiver Gewichtsverlust bei einer relevanten Zahl von Betroffenen zu einer Remission des Diabetes führt. An die erste Studienphase anschliessend wurden die Patienten wieder auf normale Kost umgestellt und nahmen in der Folge an einem strukturierten Programm zur dauerhaften Gewichtskontrolle teil. Tatsächlich nahmen in der Interventionsgruppe 24 Prozent der Patienten mindestens 15 kg Körpergewicht ab, der mittlere Gewichtsverlust lag bei 10 kg, und 46 Prozent erreichten eine Diabetesremission, definiert durch ein HbA_{1c} unter 6,5 Prozent ohne medikamentöse Therapie. Bei den Patienten mit 15 oder mehr Kilogramm Gewichtsverlust lag die Chance auf eine Diabetesremission bei 86 Prozent (5). Leberdaten aus der Studie DiRECT wurden bislang nicht publiziert. Hallsworth unterstrich jedoch, dass mit der Intervention deutliche Reduktionen des Fettgehalts der Leber erreicht und über zwölf Monate gehalten werden konnten.

Ein weiterer Risikofaktor für NAFLD ist Bewegungsmangel. Menschen mit NAFLD gehen durchschnittlich weniger Schritte am Tag als Menschen ohne NAFLD und tendieren eher zu sitzenden Beschäftigungen (6). Hallsworth weist jedoch darauf hin, dass mehr Bewegung zwar wichtig und hilfreich ist, ohne entsprechende Diätmassnahmen die Gewichtsprobleme der Patienten jedoch nicht lösen wird. Hallsworth: «Darüber sollten wir mit unseren Patienten reden. Sie benötigen Strategien, wie sie im Alltag zu mehr Bewegung kommen – besonders wenn sie beruflich sitzenden Tätigkeiten nachgehen.» Körperliches Training führt unabhängig von der Gewichtsreduktion zu einer Reduktion des Leberfetts, wobei es wenig Unterschied machen dürfte, ob es sich um Ausdauer-, Kraft- oder kombiniertes Training handelt (7). Hallsworth unterstreicht, dass damit viel Raum für personalisierte Trainingsempfehlungen bleibe und diese Freiheit im klinischen Alltag auch genutzt werden sollte. In jedem Fall müssen Trainingsempfehlungen an die Möglichkeiten des Patienten angepasst sein. Auch dürfe nicht vergessen werden, dass Diätinterventionen einen deutlicheren Effekt auf die Fettleber hätten als körperliches Training, welches jedoch aufgrund seiner zahlreichen weiteren günstigen Effekte in jedem Fall empfohlen werden sollte.

Risikopatienten an klinischen Faktoren erkennen

«Wir haben gelernt, dass es sich bei NAFLD um einen dynamischen Prozess handelt, der zumindest potenziell auch weitgehend reversibel ist», sagte Prof. Manal Abdelmalek aus Durham (North Carolina). Verläufe sind individuell sehr verschieden. Während NAFLD und NASH bei manchen Patienten durchaus gutartig verlaufen können, kommt es bei anderen rasch zur Progression in Richtung Zirrhose. «Gegenwärtig ist das Ausmass der Fibrose der einzige gesicherte prognostische Faktor für Gesamtmortalität, erhöhte leberspezifische Mortalität sowie erhöhtes Transplantations- und Karzinomrisiko», sagt Abdelmalek. Als Goldstandard in der Diagnostik gilt nach wie vor die Leberbiopsie, die jedoch invasiv und mit Risiken – in sehr seltenen Fällen sogar mit Todesfällen – verbunden ist. Nicht invasive Biomarker von NAFLD/NASH

werden gegenwärtig intensiv beforcht. Doch Abdelmalek wies auf den hohen Wert der klassischen Anamnese und klinischen Diagnose hin. Diese Möglichkeiten würden jedoch in der Praxis zu wenig genutzt. So wird eine NASH-assoziierte Zirrhose oft nur zufällig diagnostiziert. Allgemeinmediziner und Ärzte anderer Fachrichtungen, mit Ausnahme von Gastroenterologen und Hepatologen, suchen nur in Ausnahmefällen aktiv nach NASH (8).

Die aktuellen Guidelines sind nur bedingt hilfreich. In den USA wird von Screening auf NAFLD abgeraten und «Wachsamkeit» empfohlen (9). Laut europäischer Leitlinie soll in Risikopopulationen gezielt nach NASH gesucht werden (3). Wie dies umgesetzt werden soll, weiss allerdings niemand. Abdelmalek wies darauf hin, dass nach europäischen Empfehlungen zwischen 35 und 85 Prozent der Typ-2-Diabetiker an ein Leberzentrum überwiesen werden müssten.

Leider hilft das Labor bei der Identifikation von Patienten mit Fibrose Grad 2 oder höher nur bedingt weiter, da sich erhöhte Transaminasen als unzuverlässige Prädiktoren einer Progression erwiesen haben und sich eine NAFLD auch bei normaler ALT in Richtung einer Zirrhose entwickeln kann (10). Innerhalb der diabetischen Population ist höheres Körpergewicht mit höherem NAFLD-Risiko assoziiert (11). Die stärksten Prädiktoren bleiben in Multivarianzanalysen das Alter, Typ-2-Diabetes und eine positive Familienanamnese (12). Ein weiterer ungünstiger Prognosefaktor für Progression ist eine bestehende Schlafapnoe. In einer Studie mit mehr als 200 Patienten war Schlafapnoe signifikant mit biotisch bestätigter NASH und Fibrose assoziiert (13).

Therapie von NAFLD und NASH: Das grosse Fragezeichen

Offen bleibt allerdings die Frage, was mit identifizierten Risikopatienten geschehen soll. Angesichts der hohen Bedeutung von NASH und im Speziellen Fibrose für die Gesamtmortalität wären medikamentöse Interventionen dringend erforderlich, so Prof. Dr. Sven Francque aus Antwerpen (B), der auch darauf hinwies, dass die Fibrose zwar der Marker für eine ungünstige Prognose ist, das Geschehen jedoch von der NASH, also von der Inflammation, getrieben wird. Kandidaten für eine medikamentöse Therapie wären also Patienten mit NASH und fortgeschrittener Fibrose oder beginnender Fibrose und zusätzlichen Risikofaktoren und Komorbiditäten. Voraussetzung für den Beginn einer medikamentösen Therapie sollte, so Francque, nach wie vor die Diagnosesicherung per Biopsie sein.

Allerdings fehlen nach wie vor spezifisch für die Indikation NASH zugelassene Medikamente. Einige Evidenz gibt es jedoch für die Wirksamkeit von Vitamin E, des Thiazolidindions Pioglitazon und des GLP1-Analogons Liraglutid. Eine Metaanalyse zeigt für die Thiazolidindione eine biopsiebestätigte Wirksamkeit bei NASH (14). Dies konnte erst kürzlich in einer prospektiven Studie auch für Patienten ohne Typ-2-Diabetes bestätigt werden (15). Als Nebenwirkung nennt Francque Gewichtszunahme und eine Zunahme des kardiovaskulären Risikos in bestimmten Patientenpopulationen. Glitazone sollten nicht bei Patienten mit Herzinsuffizienz eingesetzt werden.

Zu Vitamin E ist die Studienlage heterogen. Eine plazebokontrollierte Studie aus dem Jahr 2010 fand unter Therapie mit

Vitamin E eine histologische Verbesserung der NASH, die mit Pioglitazon nicht erreicht werden konnte (16).

Die in der Therapie des Typ-2-Diabetes zugelassenen GLP1-Analoga haben auch in der Indikation NASH Potenzial. Liraglutid wurde in dieser Indikation auch bereits in einer placebokontrollierten Studie untersucht und zeigte Wirksamkeit im Sinne einer Abheilung von NASH (17). Eine Phase-II-Studie mit Semaglutid wird zurzeit begonnen.

Mehrere neue Substanzen werden gegenwärtig in der Phase III untersucht. Francque nannte den dualen PPAR-alpha-delta-Agonisten Elafibranor, den FXR-Agonisten Obeticholsäure, den ASK1-Inhibitor Selonsertib sowie den dualen CCR2-CCR5-Antagonisten Cenicriviroc. Francque: «Das bedeutet natürlich, dass sich diese Substanzen in der Phase II als wirksam und sicher erwiesen haben.» Die Ergebnisse im Einzelnen:

▲ **Elafibranor** erwies sich über 52 Wochen im Vergleich zu Placebo als signifikant wirksamer im Hinblick auf eine NASH-Abheilung. Der Effekt war bei schwerer Erkrankung deutlicher. Bei Patienten, deren Steatohepatitis sich besserte, kam es auch zu einer Besserung der Fibrose. Zusätzlich wurden signifikante Verbesserungen des Lipidprofils und der glykämischen Kontrolle erreicht. Die Verträglichkeit war gut (18).

▲ **Obeticholsäure** reduzierte in der Phase II ebenfalls den Grad der Steatohepatitis; es bestand ein Trend zur Abheilung von NASH, der jedoch gegenüber Placebo die Signifikanz verfehlte. Auch eine Reduktion der Fibrose konnte gezeigt werden. Ein gewisser Gewichtsverlust wurde beobachtet, war jedoch nicht ausgeprägt genug, um die Ergebnisse auf die NASH zu erklären (19). Die Effekte auf das Lipidprofil werden diskutiert. Francque: «Die berichteten Todesfälle bei Patienten mit Zirrhose waren auf falsche Dosierungen zurückzuführen und bedingen keine Änderung der Studienprotokolle.»

▲ **Selonsertib** wurde in einer komplizierten Phase-II-Studie in unterschiedlichen Dosierungen alleine, oder in Kombination mit Simtuzumab untersucht. Bisher veröffentlichte Daten zeigen mit der höchsten Dosierung einen deutlicheren Effekt auf die Fibrose als mit niedrigeren Dosierungen oder Placebo. Es wurde kein Effekt auf die Entzündung beobachtet (20).

▲ **Cenicriviroc** brachte in der Phase II eine Überraschung. Der erwartete antiinflammatorische Effekt blieb aus, und der primäre Endpunkt (Verbesserung von NASH um zwei Punkte und keine Verschlechterung der Fibrose) wurde verfehlt. Dafür wurde ein deutlicher antifibrotischer Effekt beobachtet und eine Phase-III-Studie mit leicht veränderten Zielen begonnen (21). Im Rahmen des ILC 2018 vorgestellte Zwei-Jahres-Daten bestätigen diese Ergebnisse (22).

Wann es Zulassungen geben wird, ist unklar. Aufgrund des langsamen Verlaufs der Erkrankungen ist mit langen Beobachtungszeiten zu rechnen, bevor harte klinische Endpunkte erreicht werden. Wegen der Dringlichkeit akzeptieren die Zulassungsbehörden jedoch Biopsiedaten aus Interimsanalysen als Surrogatendpunkte, sodass eine beschleunigte Zulassung möglich ist. ▲

Reno Barth

Referenzen:

1. Razavi H: Disease Burden of Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). <http://www.elpa.eu/>
2. Thoma C et al.: Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol* 2012; 56(1): 255–266.
3. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64(6): 1388–1402.
4. Vilar-Gomez E et al.: Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015; 149(2): 367–378.
5. Lean ME et al.: Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018; 391(10120): 541–551.
6. Hallsworth K et al.: Non-alcoholic fatty liver disease is associated with higher levels of objectively measured sedentary behaviour and lower levels of physical activity than matched healthy controls. *Frontline Gastroenterol* 2015; 6(1): 44–51.
7. Hashida R et al.: Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol* 2017; 66(1): 142–152.
8. Bertot LC et al.: Nonalcoholic fatty liver disease-related cirrhosis is commonly unrecognized and associated with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Commun* 2017; 1(1): 53–60.
9. Chalasani N et al.: The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67(1): 328–357.
10. Fracanzani AL et al.: Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 2008; 48(3): 792–798.
11. Portillo-Sanchez P et al.: High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Normal Plasma Aminotransferase Levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(6): 2231–2238.
12. Caussy C et al.: Nonalcoholic fatty liver disease with cirrhosis increases familial risk for advanced fibrosis. *J Clin Invest* 2017; 127(7): 2697–2704.
13. Corey KE et al.: Obstructive Sleep Apnea Is Associated with Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Liver Histology. *Dig Dis Sci* 2015; 60(8): 2523–2528.
14. Musso G et al.: A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52(1): 79–104.
15. Bril F et al.: Response to Pioglitazone in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis With vs Without Type 2 Diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16(4): 558–566.e2
16. Sanyal AJ et al.: Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362(18): 1675–1685.
17. Armstrong MJ et al.: Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387(10019): 679–690.
18. Ratziu V et al.: Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α and - δ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology* 2016; 150(5): 1147–1159.e5
19. Neuschwander-Tetri BA et al.: Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9972): 956–965.
20. Loomba R et al.: The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, phase 2 trial. *Hepatology* 2018; 67(2): 549–559.
21. Friedman SL et al.: A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis. *Hepatology* 2018; 67(5): 1754–1767.
22. Ratziu V et al.: Cenicriviroc treatment for adults with non-alcoholic steatohepatitis: Year 2 analysis of the Phase 2b CENTAUR study. ILC 2018, Abstract GS-002.

Quelle: Symposium «NAFLD Management in 2018» beim 53. Jahrestreffen der European Association for the Study of the Liver (EASL), 11. bis 15. April 2018 in Paris.