

Nicht alkoholische Fettlebererkrankung

Bei NASH läuft die Entwicklung auf Hochtouren

Für Patienten mit nicht alkoholischer Steatohepatitis gibt es ausser der Gewichtsreduktion zurzeit keine wirklichen pharmakologischen Optionen. Es sind jedoch etliche Phase-3-Studien mit vielversprechenden Substanzen im Gang. Prof. Helena Cortez-Pinto, Gastroenterologia, Hospital de Santa Maria, Lissabon (P), lieferte an der UEG-Week einen Überblick über die bemerkenswerten Kandidaten.

In der westlichen Welt ist die Prävalenz von nicht alkoholischen Fettlebererkrankungen stark im Steigen begriffen. 10 bis 20 Prozent der Fälle erreichen das nächste Stadium der alkoholischen Steatohepatitis (NASH), einem Vorläufer der Leberzirrhose und des hepatozellulären Karzinoms.

Gewichtsverlust als Therapie bei der nicht alkoholischen Steatohepatitis (NASH) ist sehr effizient bei Patienten, die 10 Prozent ihres Gewichts verlieren können. In den überwiegenden Fällen heilt die NASH damit ab (90%), die Fibrose regrediert (81%) und die Steatose verbessert sich (100%). Die meisten Patienten schaffen es jedoch nur 5 Prozent ihres Gewichts abzunehmen. Bei ihnen treten die Verbesserungen sehr viel seltener ein (10%, 45%, 35%). Für sie müssen andere Lösungen gefunden werden. Die Suche ist in vollem Gang, momentan sind zu NASH 565 Studien registriert, berichtete Cortez-Pinto.

Als pharmakologische Möglichkeiten sind laut EASL-Guidelines Insulinsensitizer wie Pioglitazon und Vitamin E als Antioxidans einen Versuch wert, jedoch ohne Angabe einer optimalen Therapiedauer (2).

Was gibt es Neues?

Zu erwähnen sind gemäss Cortez-Pinto vier klinische Phase-3-Studien zu Obeticholsäure, Elafibranor, Selonsertib, Cenicriviroc bei Patienten mit NASH und Fibrosegrad F1 bis F3 und eine Phase-2-Studie mit Liraglutid.

In der REGENERATE-Studie wird der Farnesoid-X-Rezeptoragonist Obeticholsäure bei 2500 NASH-Patienten (F1–F3) getestet, der bislang bei der biliären Cholangitis zugelassen ist. Die Studie befindet sich in der Rekrutierungsphase, erste Resultate dürften 2022 erwartet werden. Obeticholsäure verbessert die Fibrose, die Entzündung, die Atherosklerose, den Lipid- und Glukosemetabolismus sowie die Gallensäurehomöostase. In einer vorherigen Studie konnte eine Fibrosereduktion bereits gezeigt werden, häufige Nebenwirkung war allerdings Pruritus (3).

Ein weiteres Forschungsfeld sind die PPAR- α - und - δ -Agonisten. Darunter ist Elafibranor, der ebenfalls Fibrose und Entzündung verbessert. In einer 2016 publizierten Post-hoc-Analyse der GOLDEN-Studie (n = 276) zeigte Elafibranor eine signifikant stärkere Regression der NASH ohne Fibroseverschlechterung als unter Placebo (4). Momentan ist die viel grössere multizentrische, doppelblind randomisierte

Phase-3-Studie RESOLVE-IT mit 2000 Patienten im Gang, deren Resultate bis 2021 erwartet werden.

Einen anderen Ansatz verfolgt Selonsertib. Der ASK-1-Hemmer inhibiert die Apoptose und kann die Fibrose verbessern, so Cortez-Pinto (5). Die jetzt laufenden Phase-3-Studien STELLAR-3 und -4 werden bei je etwa 800 Patienten mit Bridging-Fibrose beziehungsweise kompensierter Zirrhose durchgeführt. Als primäre Endpunkte nach fünf Jahren ist die Reduktion der Zirrhoseprogression definiert wie auch die tiefere Raten der hepatischen Dekompensierung, des hepatozellulären Karzinoms, Transplantation oder Tod. Mit Resultaten kann im Jahr 2023 gerechnet werden.

Mit Cenicriviroc, einem Chemokin-Rezeptor-Inhibitor (CCR2/CCR5), wird der vierte Hoffnungsträger in einer Phase-3-Studie AURORA mit 2000 Patienten untersucht. Auch diese Substanz zeigte in vorherigen Studien eine Reduktion im Fibrose-Score. Erste Resultate dürfen 2024 erwartet werden.

Auch der als Antidiabetikum benutzte GLP-1-Rezeptoragonist Liraglutid zeigte in einer kleinen Phase-2-Studie eine histologische Verbesserung der Steatose und NASH (6). Möglicherweise wird man von diesem Ansatz noch einiges hören, so Cortez-Pinto abschliessend. ▲

Valérie Herzog

Quelle: «Novel treatment options in NASH», United European Gastroenterology Week (UEGW) 2018, 21. bis 24. Oktober in Wien.

Referenzen:

1. Vilar-Gomez E et al.: Improvement in liver histology due to lifestyle modification is independently associated with improved kidney function in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatology* 2017; 45: 332–344.
2. Marchesini G et al.: EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388–1402.
3. 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.
4. Ratziu V et al.: Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α and - δ , Induces Resolution of Non-alcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology* 2016; 150: 1147–1159.
5. Loomba R et al.: The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, phase 2 trial. *Hepatology* 2017 Sep 11; Epub ahead of print.