

AASLD 2018

Neue Therapieansätze für NAFLD und jede Menge Real-World-Daten

Beim größten amerikanischen Leberkongress trafen sich heuer wieder Tausende Hepatologen in San Francisco zum wissenschaftlichen Austausch. In der Therapie der nicht alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) gibt es Hoffnung auf neue Medikamente, die sowohl Leberfett als auch Inflammation und Fibrose bessern. Zudem wurden viele Real-World-Daten zu viralen Hepatitiden und cholestatischen Lebererkrankungen vorgestellt.

NAFLD: Lebensstilmodifikation nach wie vor First Line

„Neue vielversprechende Medikamente für die NAFLD zeigen gute Erfolge, die Lebensstilmodifikation steht jedoch nach wie vor an erster Stelle“, betonte Prof. Dr. Sidney Barritt, University of North Carolina at Chapel Hill. So konnte etwa eine Analyse der Daten von 2701 Fettleberpatienten aus der Kohorte des National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) eine klare Mortalitätsreduktion belegen, wenn diese den Bewegungsempfehlungen entsprechend den WHO-Vorgaben nachkamen.¹ Diese empfehlen 150–300 Minuten moderates oder 75–150 Minuten anstrengendes aerobes Ausdauertraining und Krafttraining von großen Muskelgruppen zweimal oder mehrmals pro Woche.² „Neben der Risikoreduktion hepataler Komplikationen gilt es das metabolische Risikoprofil der Patienten hinsichtlich Diabetes und kardiovaskulärer Faktoren zu senken, um die spezifische sowie die Gesamtmorbidität und -mortalität zu reduzieren“, führte Barritt weiter aus.

Antidiabetika reduzieren Leberfett

Inwiefern bereits zugelassene antidiabetische Medikamente einen Vorteil in der Therapie der NAFLD haben, wird aktuell intensiv untersucht. So konnte Novo Nordisk für den langwirksamen GLP-1-Rezeptor-Agonisten Semaglutid signifikante und dosisabhängige ALT-Senkungen und -Normalisierung bei bis zu 46% der Patienten



© iStockphoto.com/mindframe

nach 52 Wochen Behandlung zeigen.³ Eine Phase-III-Studie mit dem kurzwirksamen Liraglutid ist aktuell noch am Laufen. Auch der SGLT2-Hemmer Dapagliflozin führte bei Diabetikern mit NAFLD zu vermindertem Leber- und viszeralem Fettgehalt, zu einer Gewichtsreduktion und einer Verbesserung der Leberwerte.

Neue Medikamente bringen Hoffnung in der Therapie der NAFLD/NASH

Gallensäuren wie die Obeticholsäure (Ocaliva®, OCA) aktivieren den Farnesoid-X-Rezeptor (FXR). Dieser führt zur Expriemierung des Fibroblast Growth Factor 19 (FGF19), der als Hormon metabolische

und antifibrotische Effekte hat. Die aktuelle Zulassung von OCA besteht als Zweitlinientherapie in der Behandlung der primär biliären Cholangitis (PBC). In der FLINT-Studie konnte für OCA zudem initial die Reduktion von Fibrose bei fortgeschrittener nicht alkoholischer Steatohepatitis (NASH) gezeigt werden. Als relevanteste Nebenwirkungen wurden Pruritus, aber auch eine Erhöhung der Insulinresistenz und der Blut-LDL-C-Werte beobachtet. Mit der CONTROL-Studie konnte nun letztere Nebenwirkung durch gleichzeitige Verabreichung von Atorvastatin bei guter Verträglichkeit kontrolliert werden.⁴ Weitere Phase-III-Studien wurden für Patienten in den Fibrosegraden F2, F3 und für kompensierte Zirrhose bereits initiiert,

Medikament	Mechanismus	Studien	Firma	Kommentar
Bereits zugelassene Medikamente in Studien für die NAFLD				
Obeticholsäure (Ocaliva®)	FXR-Agonist	REGENERATE (F2/F3) + REVERSE (Zirrhose, kompensiert) Phase III	Intercept	Primär für PBC entwickelt Nebenwirkung: Pruritus und LDL-C-Erhöhung Ergebnisse: H1 2019
Liraglutid (Victoza®)	GLP-1-Agonist	Phase III	Novo Nordisk	(kurzwirksam, 1x/tgl.)
Semaglutid (Ozempic®)	Glucagon+GLP-1-Co-Agonist		Novo Nordisk	(langwirksam, 1x/Woche)
Dapagliflozin (Forxiga®)	SGLT2-Inhibitor		Bristol-Myers Squibb + AstraZeneca	
Medikamente in Phase-III-Studien				
Selonsertib (GS-4997)	ASK1-Inhibitor	STELLAR 3, Phase III ATLAS, Phase II	Gilead	Einzel- + Kombinationsstudie Ergebnisse: H1 2019
Elafibranor	PPAR-alpha/delta-Agonist	Resolve-IT, NASH Phase III	Genfit	Genfit
Cenicriviroc	CCR-2/5-dual-Antagonist	AURORA, Phase III CENTAUR	Allergan	(entwickelt von Tobira Therapeutics) Ergebnisse: 2019

Tab. 1: In Entwicklung befindliche Therapeutika zur Behandlung von NAFLD/NASH

womit der Weg zur Zulassung in der Indikation NASH bereits vorangeschritten ist.

Als therapeutische Alternative konnte für das synthetische FGF19-Analogon NGM282 bereits nach 12 Wochen Therapie eine Verbesserung des histologischen NASH-Activity-Scores (NAS) sowie eine Reduktion der Fibrose, des Leberfettgehaltes und der ALT ohne vergleichbare Nebenwirkungen nachgewiesen werden.⁵

Innovative Therapieansätze bei der NAFLD

Aktuell befinden sich zahlreiche neue Therapeutika zur Behandlung der NAFLD in Entwicklung (Tab. 1).

Aramchol™, ein SCD1-Modulator, zeigte in der ARREST-Studie über 12 Monate bei guter Verträglichkeit eine signifikante Reduktion des Leberfettes, des NAS, von Leberwerten (ALT, AST) und des HbA_{1c}.⁶

Einen völlig neuen Ansatz verfolgt die Firma Madrigal mit MGL-3196 als einem leberspezifischen und selektiven Thyroid-β-Rezeptor-Agonisten, welcher vornehmlich in der Leber exprimiert wird und dessen Aktivierung nach 36 Monaten zu metabolischen Effekten, einer Reduktion des Leberfettes und der Verbesserung von Fib-

rosebiomarkern (ELF, CK-18) sowie der Leberhistologie, von Blutfett- und Leberenzymwerten führte.⁷ Nebenwirkungen einer Aktivierung von Thyroid-α-Rezeptoren (in der Schilddrüse) wie Tachykardie können dabei vermieden werden. Vergleichbare Erfolge hinsichtlich Leberfettgehalt und LDL-C konnten mit dem ebenfalls in Entwicklung befindlichen Thyroid-β-Rezeptor-Agonisten VK2809 bereits nach 12 Wochen erzielt werden.⁸

Aufgrund der leider wenig überzeugenden Daten aus der CENTAUR-Studie zu Cenicriviroc musste der Entwicklungsansatz noch einmal grundlegend überdacht werden. Daher wurde nun in Kooperation von Allergan und Novartis die Kombination von Cenicriviroc mit dem nichtsteroidalen FXR-Agonisten Tropifexor hinsichtlich Sicherheit und Pharmakokinetik erfolgreich untersucht und das Studiendesign einer Phase-IIb-Studie vorgestellt.⁹ Mit Pfizer ist Novartis ebenfalls eine ähnliche Kooperation eingegangen. Einen vergleichbaren Ansatz verfolgt auch Gilead im ATLAS-Trial, bei dem ein FXR-Agonist (GS-9674), ein ASK1-Inhibitor (GS4997) und ein Acetyl-CoA-Carboxylase-Inhibitor (Acci, GS-0976) einzeln und in Kombination getestet werden. „Damit

wird immer klarer, dass Kombinationsstrategien der nächste Schritt für die Unternehmen auf diesem Zukunftsmarkt sind“, sagte Prof. Rinella McCarthy, Northwestern University, Chicago, im NAFLD-Debrief. Das Jahr 2019 wird für die NAFLD jedenfalls spannend, da viele Phase-III-Studiendaten erwartet werden.

Fortschritte bei den cholestatischen Erkrankungen

Für die cholestatischen Lebererkrankungen konnten neue Real-World-Daten die Wirksamkeit von Obeticholsäure (OCA) in der Behandlung der PBC weiter bestätigen.¹⁰ Alkalische Phosphatase und Gamma-GT wurden bei stabilen Bilirubinwerten wirksam gesenkt. Bei etwa einem Drittel der Patienten trat als relevanteste Nebenwirkung Pruritus auf. Eine Verminderung der HDL-Werte führte auch hier zur Überlegung einer ergänzenden Komedikation neben Ursodeoxycholsäure (UDCA) mit Fibraten, die bislang allerdings Off-Label-Stellenwert in der PBC haben. In der Open-Label-Verlängerung der Phase-III-Studie POISE war das Sicherheitsprofil über 36 Monate gut, mit einer geringen hepatischen Dekompensationsrate unter OCA-Therapie.

Handelsname	Wirkstoff	Dosierung	Genotypen	Therapiedauer	Firma
Maviret®	Glecaprevir/Pibrentasvir (100mg/40mg)	3-0-0	Alle	8–16 Wochen	Abbvie
Epclusa®	Sofosbuvir/Velpatasvir (400mg/100mg)	1-0-0	Alle	12–24 Wochen	Gilead
Vosevi®	Voxilaprevir/Sofosbuvir/Velpatasvir (100mg/400mg/100mg)	1-0-0	Alle	12 Wochen	Gilead
Harvoni®	Sofosbuvir/Ledipasvir (400mg/90mg)	1-0-0	1, 4, 5, 6	8–12 Wochen ± Ribavirin	Gilead
Zepatier®	Elbasvir/Grazoprevir (50mg/100mg)	1-0-0	1, 4	12–16 Wochen	MSD
Copegus®/ Rebetol®	Ribavirin	Individuelle Add-on-Therapie in Spezialfällen mit schlechterem Nebenwirkungsprofil			

Tab. 2: Aktuell verfügbare HCV-Therapieregime in Österreich

Zum Einsatz des selektiven PPAR- δ -Agonisten Seladelpar nach inadäquatem Ansprechen auf bzw. bei Unverträglichkeit von UDCA wurden 52-Wochen-Daten einer laufenden Phase-IIb-Studie vorgestellt.¹¹ Es konnten gute Erfolge hinsichtlich ALT (Median –31%) und Cholestaseparametern (AP Median –46%) präsentiert werden. Juckreiz wurde seitens der Patienten unter dieser Therapie nicht berichtet.

Gilead hat mit GS-9674 einen nichtsteroidalen FXR-Agonisten ins Rennen gegen die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) geschickt und konnte gute anticholestatische Effekte und eine Reduktion der Leberwerte erzielen, ohne dabei Pruritus zu verursachen. Sowohl GS-9674 als auch OCA werden aufgrund ihrer antifibrotischen Wirksamkeit aktuell auch in Zulassungsstudien zur Behandlung der NASH untersucht, um fortgeschrittene Fibroestadien beider Erkrankungen potenziell reversibel behandeln zu können. Für die PBC wurde im Allgemeinen gezeigt, dass selbst Bilirubinwerte im Normbereich, unabhängig davon, ob mit UDCA behandelt wurde oder nicht, mit erhöhter Mortalität verbunden sind.

Virale Hepatitis im Griff?

Zum Themenkomplex der viralen Hepatitiden wurde einerseits ein solider Erfolg für den Entry-Inhibitor Myrcludex B bei der chronischen Hepatitis-B/D-Koinfektion hinsichtlich Hepatitis-D-RNA-Suppression und -Reduktion des HBs-Antigens gezeigt.¹²

Andererseits präsentierte AbbVie in der Therapie der Hepatitis C (Genotypen 1, 2, 4–6) mit Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®) hohe Heilungsraten für Patienten mit kompensierter Child-B-Zirrhose bei vergleichbarem Nebenwirkungsprofil wie bei Child-A-Patienten (Expedition-8, Phase IIIb).¹³ Real-World-Daten für Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi®) bestätigten Heilungsraten von >93% bei der Behandlung von bereits vortherapierten Patienten.¹⁴ Aktuelle Therapieregime finden sich in Tabelle 2 zusammengefasst.

Die Ausrottung der Hepatitis C ist der angestrebte nächste Schritt. „Derzeit hat Ägypten eine führende Rolle mit einem sehr ambitionierten Programm übernommen“, betont Prof. Jordan Feld, Toronto General Hospital Research Institute.

Erfolge beim hepatozellulären Karzinom (HCC)

Am Ende der gemeinsamen Verlaufsstrecke aller fortgeschrittenen Lebererkrankungen steht vielfach das hepatozelluläre Karzinom (HCC). Zum Thema HCC-Prävention wurde beim AASLD-Kongress eine signifikante Risikoreduktion durch Acetylsalicylsäure (ASS) abhängig von Einnahmedauer und Dosis in einer prospektiven Analyse zweier großer Kohorten (Nurses' Health Study und Health Professionals Follow-up Study) präsentiert.¹⁵

Therapeutisch wurden die Daten der Child-B-Kohorte aus der CheckMate-040-Studie vorgestellt.¹⁶ Darin erhielten

Sorafenib(Nexavar®)-naive als auch -vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem HCC den Checkpoint-Inhibitor Nivolumab (Opdivio®). Dieser bindet an den PD-1-Rezeptor auf T-Zellen und verhindert dadurch die immunsuppressive Wirkung von PD-L1 und PD-L2, welche auch von Tumorzellen exprimiert werden. Die Folge ist ein indirekt antitumoraler Effekt durch Immunstimulation. Das mediane Überleben betrug 7,6 Monate. Die „objective response rate“ lag bei 10,2%, die „disease control rate“ betrug 55,1% und die „duration of response“ umfasste 9,9 Monate. Das Nebenwirkungs- bzw. Sicherheitsprofil war mit dem der Child-A-Kohorte vergleichbar. Für klinische Entscheidungen und Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose sind das wichtige Ergebnisse, da Child-B-Patienten oft von onkologischen Studien ausgeschlossen werden. ■

Bericht:

Ing. Mag. Dr. Christian Kienbacher

Innere Medizin 1

KH Barmherzige Brüder Wien

■10

Quelle:

AASLD, 9.–11. November 2018, San Francisco

Literatur:

1 Elsaid M et al.: Hepatology 2018; 68(S1): 43A; AASLD 2018, oral abstract #67 2 www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_adults/en/ 3 Newsome PN et al.: Hepatology 2018; 68(S1): 67A; AASLD 2018, oral abstract #105, 4 Halegoua-De Marzio D et al.: Hepatology 2018; 68(S1): 45A; AASLD 2018, oral abstract #71 5 Harrison SA et al.: Hepatology 2018; 68(S1): 66A; AASLD 2018, oral abstract #104 6 Ratziu V et al.: AASLD 2018, oral late-breaking abstract #LB-5 7 Harrison SA et al.: Hepatology 2018; 68(S1): 9A; AASLD 2018, oral abstract #14, 8 Loomba R et al.: VK2809, AASLD 2018, oral late-breaking abstract #LB-4 9 Stringer R et al.: Hepatology 2018; 68(S1): 991A; AASLD 2018, poster abstract #1739 10 Yimam KK et al.: Hepatology 2018; 68(S1): 1094A; AASLD 2018, poster abstract #1923 11 Bowlus CL et al.: AASLD 2018, oral late-breaking abstract #LB-3 12 Wedemeyer H et al.: Hepatology 2018; 68(S1): 10A; AASLD 2018, oral abstract #16 13 Brown RS Jr. et al.: Hepatology 2018; 68(S1): 425A; AASLD 2018, poster abstract #715A 14 Pearlman BL et al.: Hepatology 2018; 68(S1): 361A; AASLD 2018, poster abstract #607 15 Simon TG et al.: Hepatology 2018; 68(S1): 57A; AASLD 2018, oral abstract #91 16 Kudo M et al.: AASLD 2018, oral late-breaking abstract #LB-2