



The Liver Meeting

8. bis 12. November 2019, Boston

AASLD 2019

NAFLD-„Antifibrotika“ und Hepatitis-C-positive Spenderorgane

Beim Jahreskongress der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) in Boston war die Spannung erneut groß, welche Therapien für die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) neue Daten liefern würden. Darüber hinaus wurde klar, dass mit den modernen Hepatitis-C-Virus(HCV)-Therapien Organtransplantationen von HCV-positiven Spendern eine gangbare Alternative darstellen und damit der Organpool deutlich vergrößert wird.

Die Ansprüche in der NAFLD-Behandlung sind mittlerweile gestiegen und gehen aus gutem Grund über die reine Reduktion des Leberfettgehaltes hinaus. Eine erfolgreiche Therapie sollte auch eine vorhandene Fibrose reduzieren, da diese mit erhöhter Mortalität assoziiert ist.¹

Bariatrische Chirurgie der fortgeschrittenen Fettleberhepatitis?

Die bariatrische Chirurgie reduziert wesentlich das Gewicht und metabolisch relevante Faktoren wie Diabetes und dessen Folgen. Zudem nimmt ein erhöhter Leberfettgehalt ab. Jedoch scheint bei einem relevanten Kollektiv von Patienten mit fortgeschrittenem fibrotisch umgebautem Leberparenchym offenbar eine Grenze gesetzt zu sein. Pais und Kollegen biopsierten übergewichtige Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung (Fibrosestadium 3–4 bzw. aktive Steatohepatitis A3/A4 im SAF-Score), die sich einer bariatrischen Operation unterzogen, in einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6 (\pm 3) Jahren. Diese Biopsien zeigten eine deutliche Besserung der Leberhistologie bei den meisten Patienten. Bei etwa der Hälfte der Patienten mit vorbestehender schwerer Fibrose war diese jedoch auch noch Jahre nach der Operation nachweisbar.²

Metabolische Endoskopie für die Fettleber?

Schon in den letzten Jahren wurden Versuche unternommen, die Lücke zwischen konservativer Therapie und bariatrischer Chirurgie mittels minimal invasiver metabolischer Endoskopie zu schließen. Während es das EndoBarrier®-Programm von GI Dynamics wegen unerwartet hoher Raten an Leberabszessen aktuell schwer hat,³ stellte Fractyl Laboratories Inc, Lexington, MA, mit Revita® Daten ihres Programms für metabolische Endoskopie vor. Es wird davon ausgegangen, dass hormonelle Signale aus dem Duodenum maßgeblich metabolisch wirksam sind. Bei diesem Verfahren wird mittels Katheter ein Ballon in das Duodenum eingebracht und dort die Mukosa hydrothermal abliert, wodurch ein Stammzell-medierter Wiederaufbau der mukosalen Oberfläche und somit ein „duodenal mucosal resurfacing (DMR)“ entstehen sollen.⁴ Die Revita-2-Studie berichtete Langzeit-Follow-up-Daten von Revita 1: 56

Patienten wurden zur DMR randomisiert, während 52 Patienten einer Sham-Prozedur unterzogen wurden. Mit DMR konnte eine mediane Reduktion des Leberfettgehalts nach 12 Wochen um 5,4% (Sham: -2,4%; $p < 0,05$) und des HbA_{1c} nach 24 Wochen um 0,6% (Sham: -0,3%; $p < 0,05$) erzielt werden.⁵

Antifibrotische NAFLD-Medikamente vor der Tür?

Bereits 2019 kam viel Hoffnung hinsichtlich antifibrotischer Therapien für die NAFLD auf. Neben weiteren interessanten Therapietargets scheint die Aktivierung des Peroxisom-Proliferator-aktivierten-Rezeptors (PPAR) und des Farnesoid-X-Rezeptors (FXR) vielversprechend zu sein.

PPAR-Aktivierung

Thiazolidindione bzw. Glitazone wie Pioglitazon sind als orale Antidiabetika für die Anwendung bei Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Die für den Diabetes positive Steigerung der Insulinsensitivität durch die Aktivierung von PPAR hat auch für die NAFLD Vorteile. So konnte für Glitazone bereits eine Reduktion von Fibrose und NASH in der Histologie gezeigt werden.⁶ Nebenwirkungen wie gesteigerte Herzinfarktraten, Zunahme von Herzinsuffizienz durch vermehrte Wassereinlagerung und möglicherweise Blasenkrebs schränken die Anwendung gegenüber anderen oralen Antidiabetika jedoch wesentlich ein.

Deshalb wurde für die NAFLD versucht, PPAR α selektiver zu aktivieren. Für Saroglitazar, einen für PPAR α 1000-mal selektiveren Agonisten als für PPAR γ , konnten Gawrieh und Kollegen in einer Phase-II-Studie eine signifikante Reduktion von Leberfettgehalt (mit MRT gemessen), Alanin-Aminotransferase (ALT), Insulinresistenz (HOMA-IR) und Dyslipidämie (Serum-Cholesterol und -Triglyzeride) nachweisen. Eingeschlossen wurden insgesamt 106 Patienten mit einer ALT \geq 50 U/l und einem BMI \geq 25 kg/m². Randomisiert wurde 1:1:1:1 (1 mg, 2 mg, 4 mg, Placebo). Eine Dosis von 4 mg erbrachte signifikant bessere Resultate als geringere Dosierungen. Das Gewicht der Patienten änderte sich im Beobachtungszeitraum nicht.⁷

FXR-Aktivierung

Die Aktivierung des FXR-Rezeptors und damit durch den Fibroblast Growth Factor

19 vermittelte positive metabolische und antifibrotische Effekte bleiben weiterhin attraktive therapeutische Ziele. Nicht zuletzt aufgrund der positiven Daten aus REGENERATE (einer weiterhin laufenden Phase-III-Studie) für die Obeticholsäure (OCA). Heuer wurde mit einer zusätzlichen retrospektiven Analyse der Daten aus REGENERATE auch für Patienten mit früher Fibrose (F1) nach 18 Monaten Behandlung mit OCA eine Reduktion von Fibrose, Steatohepatitis und Leberwerten gezeigt.⁸ Intercept Pharmaceuticals hat im September 2019 bei der FDA um die Zulassung von OCA für „Patienten mit Leberfibrose aufgrund von NASH“ angesucht.

Tropifexor ist ebenfalls ein potenter Agonist des FXR-Rezeptors. Die Interimsresultate von Flight-FXR (Part C, Phase IIb) zur Behandlung der fortgeschrittenen NASH (Fibrosegrad 2–3) zur Woche 12 erbrachten eine signifikante Reduktion von Gewicht, Leberfettgehalt, ALT und γ GT bei einer Dosis von 200 μ g. Dosisabhängig kam es in 0% (Placebo), 2% (140 μ g), 6% (200 μ g) zu einem Therapieabbruch aufgrund von Juckreiz. Am Ende von Part C (Woche 48) werden die Ergebnisse hinsichtlich einer Verbesserung der Fibrose präsentiert.⁹

Emricasan, ein Pan-Caspase-Inhibitor (5 mg und 50 mg), konnte den primären Endpunkt einer Verbesserung der Fibrose um zumindest einen Grad, ohne die Steatohepatitis über den Beobachtungszeitraum von 72 Wochen zu verschlechtern, nicht erreichen.¹⁰ Selonsertib, ein ASK1-Inhibitor, war als Monotherapie in den STELLAR-3- und -4-Studien ebenfalls erfolglos. Eine Kombination mit Firsocostat (ACC-Inhibitor) und Cilofexor (FXR-Agonist) wird in der ATLAS-Studie (Phase II) evaluiert.¹¹

Kombinationstherapie wahrscheinlicher

OCA ist aktuell das Medikament mit dem höchsten Entwicklungsstand als NAFLD-Therapeutikum. Die Datenlage der letzten Jahre lässt vermuten, dass höchstwahrscheinlich ein Therapieansatz benötigt wird, der mehrere Targets angreift.

Manche effektive Therapeutika wie Firsocostat (GS-0976; ACC-Inhibitor mit Reduktion von Fibrosemarkern) brauchen zusätzlich ein Fibrat, da sie Triglyzeride erhöhen.¹²

„Gewichtsverlust ist aktuell die Therapie mit den besten Daten (und geringsten

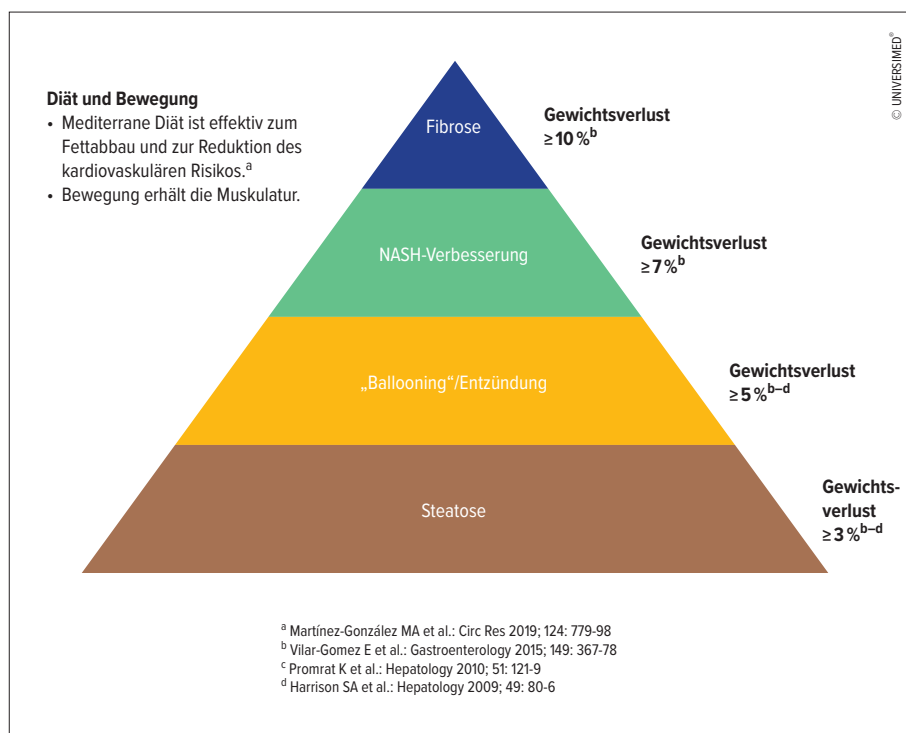


Abb. 1: Der prozentuale Gewichtsverlust macht den Unterschied

Nebenwirkungen, Anm.), um wesentliche Anteile der NAFLD wie Leberfettgehalt und Fibrose zu behandeln (Abb. 1).¹³ Hat der Patient eine Indikation für ein Statin, ein Glitazon (PPAR γ -Aktivierung) oder einen GLP-1-Agonisten (Gewichtsreduktion), sollten diese verwendet werden“, fasste Prof. Don C. Rockey von der Medical University of South Carolina zusammen.¹⁴

Gute Neuigkeiten für Patienten auf der Transplantations-Warteliste

Nachdem die Behandlung der chronischen HCV aufgrund der potenten „direct-acting antiviral agents“ (DAA) aktuell kaum noch Schwierigkeiten mit sich bringt, konzentriert man sich nun auf neue Aufgaben wie die von der WHO angestrebte Elimination der Hepatitis C bis 2030 und die Nutzung HCV-positiver Spenderorgane.

HCV-positive Spenderorgane vergrößern den Organpool

Aufgrund der hohen Heilungsraten wurde bereits damit begonnen, Organe von HCV-positiven Spendern in HCV-negative Empfänger zu transplantieren. Das erhöht die Verfügbarkeit von Organen und verkürzt die Zeit auf der Warteliste ungemein.

Wijarnpreecha und Kollegen berichteten ihre retrospektive multizentrische Kurz-

zeit-Outcome-Analyse von seit Jänner 2018 an mehreren Mayo-Kliniken prospektiv gesammelten Daten. Nach der Transplantation einer Leber eines HCV-positiven Donors wurde der ursprünglich HCV-negative Empfänger fünf Tage später bereits HCV-RNA-positiv getestet. Die meisten (n=11) dieser Patienten wurden im Median von 28 Tagen (6–67) nach der Lebertransplantation für 12 Wochen mit Glecaprevir/Pibrentasvir (2 weitere mit Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin) behandelt. Nach 8 Wochen Therapie waren alle Transplantierten unter der HCV-RNA-Nachweisgrenze. Alle (n=9) Patienten, die ihre HCV-Therapie beendeten, erreichten auch eine „sustained virologic response“ (SVR) zur Woche 12. Alle anderen Empfänger, die Organe von ehemals HCV-positiven Spendern, jedoch mit seronegativem Befund zum Zeitpunkt der Transplantation (n=9), erhielten, wurden bis zum Ende einer medianen Beobachtungszeit von 48 Tagen nicht HCV-positiv. Unter den HCV-positiven Organempfängern verstarb einer intraoperativ, einer entwickelte eine HCV-assoziierte akute membranöse Nephropathie und vier weitere eine akute zelluläre Organabstoßung. Die Studienautoren schließen, dass diese positiven Daten eine weitere Verwendung von Organen von HCV-positiven Spendern unterstützen.¹⁵

Optimales Peritransplantationsregime für HCV-Therapie?

Die logisch folgende Frage ist: Wie kann eine HCV-Transmission durch die Transplantation eines HCV-positiven Spenderorgans auf einen HCV-negativen Empfänger verhindert werden? Diesem Problem gingen Feld und Kollegen nach. Ezetimib 10 mg plus Glecaprevir/Pibrentasvir (300/120mg) wurde einen Tag vor und für 7 Tage nach der Organtransplantation verabreicht. Ezetimib – ein bekannter Cholesterolvereiniger – wurde aufgrund seiner Eigenschaft als HCV-Entry-Inhibitor zusätzlich verabreicht.¹⁶ 20 HCV-negative Empfänger erhielten Organe von HCV-virämischen Spendern (Lungen, Nieren, Herzen sowie kombiniert Niere-Pankreas). Einige der Patienten hatten detektierbare HCV-RNA in den postoperativen Folgeuntersuchungen. Alle Patienten erreichten jedoch unter diesem Therapie-regime eine SVR zur Woche 12. Anstiege der Kreatin-Kinase und ALT waren lediglich vorübergehend und die verabreichte Medikation wurde gut vertragen.¹⁷ Damit konnte ein erfolgreiches Kurzzeittherapie-regime präsentiert werden, von der Vermeidung einer Transmission sollte vorerst noch nicht gesprochen werden. Ob Ezetimib wirklich ein notwendiger Teil des Regimes ist, muss diese Arbeit aufgrund ihres Designs offenlassen. ■

Bericht: Ing. Mag. Dr. Christian Kienbacher
Innere Medizin 1, KH Barmherzige Brüder Wien

■10

Quelle:

AASLD, 8.–12. November 2019, Boston, USA

Literatur:

1 Dulai PS et al.: *Hepatology* 2017; 65: 1557-65 2 Pais R et al.: *Hepatology* 2019; 70: 44A; AASLD 2019, Oral Abstract #62 3 Kaplan LM et al.: *Diabetes Care* 2016; 65(Suppl): A326-LB 4 Cherrington AD et al.: *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2017; 27: 299-311 5 Bergman J et al.: AASLD 2019, Oral Late-breaking Abstract #2 6 Musso G et al.: *JAMA Intern Med* 2017; 177: 633-40 7 Gawrieh S et al.: AASLD 2019, Oral Late-breaking Abstract #10 8 Sanyal A et al.: *Hepatology* 2019; 70(S1): 23A; AASLD 2019, Oral Abstract #34 9 Sanyal A et al.: AASLD 2019, Oral Late-breaking Abstract #4 10 Harrison SA et al.: *Hepatology* 2019; 70(S1): 43A; AASLD 2019, Oral Abstract #61 11 Harrison SA et al.: *Hepatology* 2019; 70(S1): 45A; AASLD 2019, Oral Abstract #64 12 Lawitz EJ et al.: AASLD 2019, Late-breaking Abstract #LP5 13 Vilar-Gomez E et al.: *Gastroenterology* 2015; 149: 367-78 14 Kamal S et al.: *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1495-505 15 Wijarnpreecha et al.: *Hepatology* 2019; 70(S1): 2A; AASLD 2019, Oral Abstract #3 16 Del Campo JA et al.: *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4481-5 17 Feld JJ et al.: *Hepatology* 2019; 70(S1): 27A; AASLD 2019, Oral Abstract #38