

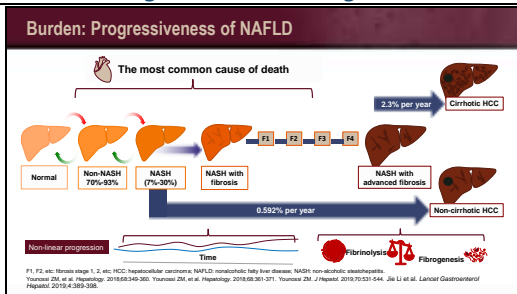


Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH

1		<p>Hallo, ich bin Zobair Younossi. Ich bin Vorstandsvorsitzender von Inova Medicine. Ich freue mich sehr, Sie zu diesem Symposium über die gezielte Behandlung metabolischer Dysregulation bei NASH willkommen heißen zu dürfen. Mein Thema werden neue Strategien zur medikamentösen Behandlung von Lebererkrankungen und nicht-alkoholischer Steatohepatitis sein. Außerdem möchte ich Sie herzlich auch zum Vortrag von Dr. Kathleen Corey über Strategien zur Minderung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei NASH-Patienten einladen.</p>
2		<p>Mein Thema in den nächsten etwa 40 Minuten sind neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NASH. Wie gesagt, arbeite ich beim Inova Health System in Falls Church, Virginia.</p>
3	<p>Disclosures</p> <p>Research funding and/or consultant:</p> <ul style="list-style-type: none"> Abbott, AbbVie, BMS, Gilead Sciences, Intercept, Madrigal, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Quest, Siemens, Terns, and Viking 	<p>Hier sehen Sie meine Offenlegungsangaben.</p>

Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH

4



Sprechen wir kurz über den progressiven Charakter der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung. Dabei darf man nicht vergessen, dass die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung ein Spektrum mit Fett in der Leber ohne Anzeichen einer Leberzellschädigung umfasst. Dies wird als NAFL ohne D oder nicht-NASH NAFLD bezeichnet. Dafür müssen mindestens 5 % der Hepatozyten Fett haben, ohne Anzeichen für eine Leberzellschädigung.

Natürlich müssen andere Ursachen für Lebererkrankungen ausgeschlossen werden, die eine Fettleber vortäuschen können – alkoholische Lebererkrankungen, Perihepatitis und andere Ursachen für Lebererkrankungen.

Die nicht-alkoholische Steatohepatitis ist im Wesentlichen ein Subtyp der NAFLD. Hier müssen entsprechend nicht nur 5 % Fett in den Hepatozyten vorliegen, sondern auch Anzeichen einer Leberzellschädigung. Zudem müssen für die Diagnose spezifische pathologische Kriterien erfüllt sein.

Wenn man sich NASH-Patienten ansieht, handelt es sich um Menschen, bei denen primär die Entwicklung verschiedener Fibrosestadien möglich ist.

Bei einigen wenigen Patienten mit Nicht-NASH-NAFLD ist eine Progression möglich, aber bei Progression liegt meist histologische NASH vor.

Patienten mit den fortgeschritteneren Fibrosegraden F3 und F4 können nicht nur eine dekompensierte Zirrhose, sondern auch hepatozelluläres Karzinom (HCC) entwickeln.

In diesem Kontext liegt die Rate für zirrhotisches HCC in der Tat bei ca. 2,3 %. Dies ist wichtig, weil diese Patienten die Kriterien für ein Leberkrebs-Screening erfüllen.

Eine besondere Eigenheit von NAFLD, die bei manchen anderen Lebererkrankungen wie Hepatitis B nicht vorliegt, ist die mögliche

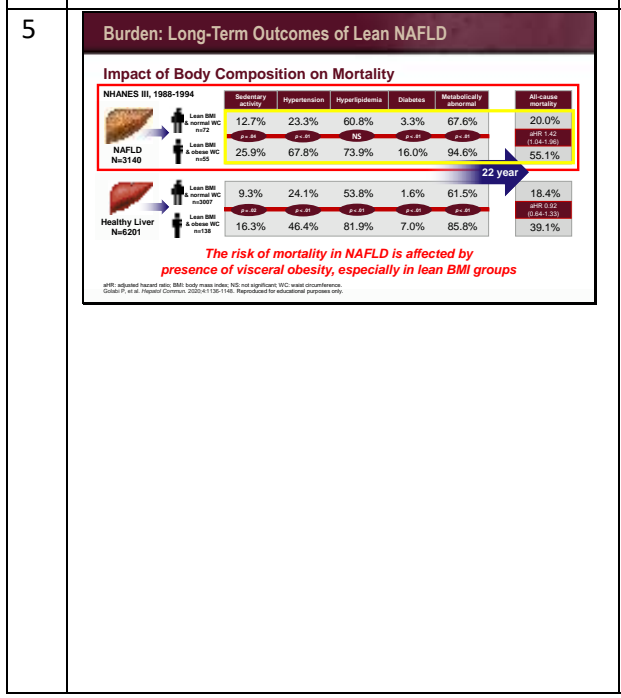
Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH

Entstehung von hepatozellulärem Karzinom (oder HCC) auch ohne Zirrhose. Aber die Rate bzw. Inzidenz von HCC ist in diesem Kontext deutlich niedriger. Darauf ist zu achten, aber die Rate ist niedriger, d. h. ein HCC-Screening ist bei diesen Patienten nicht unbedingt nötig.

Die zweite Eigenheit von NAFLD hat mit Progression und Rückbildung im Zeitverlauf zu tun. Dies ist eine Lebererkrankung mit nicht-linearer Progression. Manchmal kommt es zu Progression und manchmal bleiben die Patienten stabil. Manchmal kommt es sogar zu einer Rückbildung. Das macht diese Erkrankung relativ kompliziert.

In klinischen Studien ließ sich bei NASH-Patienten in der Tat eine Placebo-Rate von 10–20 % feststellen, was dieser ungleichmäßige bzw. nicht-lineare Verlauf gut erklärt.

Zudem ist wichtig, dass Zirrhose zwar eine häufige hepatische Todesursache ist, die Haupttodesursache bei NAFLD-Patienten jedoch der kardiovaskuläre Tod bleibt. Daher ist der Vortrag von Frau Dr. Corey so wichtig.



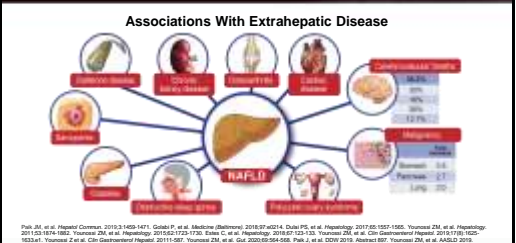
Die häufigste Todesursache ist kardiovaskulär bedingte Sterblichkeit. Die weiteren Ursachen sind nicht durch Leberkrebs bedingte Todesursachen und Leberkrebs.

Im Kontext der Stoffwechselkomponenten, die Risikofaktoren für die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung NASH sind, ist sehr wichtig, dass die Körperzusammensetzung Einfluss auf die Sterblichkeit hat.

Wichtig ist da nicht nur der Body-Mass-Index, sondern v. a. auch der Taillenumfang. Je mehr Komponenten des metabolischen Syndroms vorliegen, desto stärker steigt natürlich auch die Sterblichkeitsrate.

Betrachtet man andererseits gemäß BMI schlanke Patienten mit normalem Taillenumfang und

Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH

		<p>gemäß BMI schlanke Patienten mit adipösem Taillenumfang, sieht man, dass die Sterblichkeit bei den Patienten mit zentraler Adipositas, die durch einen größeren Taillenumfang gekennzeichnet ist, signifikant höher ist.</p> <p>Es ist definitiv die viszerale Adipositas, die die Sterblichkeit bei diesen Patienten erhöht.</p>
<p>6</p>	<p>Burden: Extrahepatic Outcomes</p>  <p><small>Patel SS, et al. Hepatol Commun. 2019;3:1453-1471. Corbelli P, et al. Medicine (Baltimore). 2018;97:e1114. Chou PS, et al. Hepatology. 2017;66:1551-1558. Younossi ZM, et al. Hepatology. 2011;53:1874-1882. Younossi ZM, et al. Hepatology. 2015;62:1723-1730. Kralia C, et al. Hepatology. 2018;67:125-133. Younossi ZM, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;17(10):1625-1633.e1. Younossi ZM, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9:987. Younossi ZM, et al. Clin. 2010;38:548-555. Park J, et al. DDV. 2013. Abstract 897. Younossi ZM, et al. AJGAP. 2013.</small></p>	<p>Sehen wir uns nun die andere Komponente dieser Stoffwechselkomplikation an, die nicht hepatisch ist.</p> <p>Wie schon gesagt, sind kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Erkrankungen bei diesen Patienten sehr häufig. Nicht-hepatische Malignome sowie Magen-, Bauchspeicheldrüsen- und Lungenkrebs sind häufig.</p> <p>Eines der Probleme, die besonders wenig Aufmerksamkeit bekommen, ist wohl Sarkopenie, die bei Patienten mit nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung ebenfalls häufig ist.</p>
<p>7</p>	<p>Interactive Question</p> <p>For every 1-kPa increase in liver stiffness, how much more likely are patients with cirrhosis NASH likely to develop decompensation and/or die in 5 years?</p> <p>A. 8% B. 21% C. 32% D. 46%</p>	<p>Jetzt möchte ich Ihnen eine Frage zur Beurteilung der Ergebnisse bei diesen Patienten stellen.</p> <p>Wenn Sie bei Patienten mit Fettlebererkrankung oder NASH, v. a. NASH mit Zirrhose, eine MR-Elastografie (oder MRE) durchführen: Wie stark steigt Ihrer Meinung nach bei einer Zunahme der Lebersteifheit um ein Kilopascal die Wahrscheinlichkeit einer Dekompensation bzw. des Todes innerhalb von 5 Jahren bei diesen Patienten?</p> <p>Steigt sie um 8 % 21 %, 32 % oder 46 %?</p>

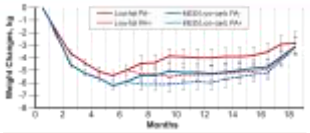
Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH

<p>8</p>	<p>Transient Elastography and MRE: Threshold and Outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> Cumulative probability of death correlates with TE For each 1-kPa increase in liver stiffness by MRE: <ul style="list-style-type: none"> Patients with non-cirrhotic NAFLD are 3x more likely to develop cirrhosis in the future Patients with NASH cirrhosis are 32% more likely to develop decompensation and/or die in 5 years <p><small>E18: nonalcoholic steatohepatitis; TE, hepatic elastography; MRE, magnetic resonance elastography; CR, cirrhosis; TE, transient elastography. Younossi Z, et al. J Hepatol. 2016;65:1015-1018. Younossi ZM, et al. Gastroenterology. 2011;140:1029-1033.e13. Han KH, et al. Liver Int. 2010;30:240-244. Cohen T, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9:1515-1524.e6.</small></p>	<p>Sehen wir uns nun die Elastografie an. Sie beurteilt die Lebersteifheit als Surrogat für Fibrose. Fibrose wiederum ist ein Prädiktor für die Mortalität.</p> <p>Diese Studie wurde vor ca. einem Jahr veröffentlicht. Ihre Themen sind MRE und verschiedene MRE-Zunahmen im Zeitverlauf.</p> <p>In der Grafik rechts sehen Sie: Beim Übergang von Zirrhose zu Leberdekomensation nimmt die Lebersteifheit um fast zwei Punkte zu – von 4,39 auf 6,48 Kilopascal, wenn Aszites als Teil der Dekompensation auftritt.</p> <p>Bei einer Lebertransplantation werden in der MRE ca. 10 Kilopascal erreicht.</p> <p>Bei nicht-zirrhosischen NAFLD-Patienten verdreifacht sich die Wahrscheinlichkeit einer zukünftigen Zirrhose mit jedem weiteren Kilopascal in der MRE.</p> <p>Bei Patienten mit NASH-bedingter Zirrhose wiederum nimmt die Wahrscheinlichkeit einer Dekompensation oder des Todes innerhalb von 5 Jahren mit jedem weiteren Kilopascal in der MRE um 32 % zu.</p> <p>Die richtige Antwort auf die gestellte Frage war 32 %.</p>
<p>9</p>	<p>Goals of Treatment for NAFLD and NASH</p> <ul style="list-style-type: none"> Improve metabolic abnormalities Prevent/arrest/reverse liver fibrosis Prevent advanced liver disease, liver failure, liver cancer, and non-liver-related outcomes Improve PROs Improve long-term outcomes (eventually) Improve economic burden Acceptable AE profile <p><small>AE, adverse event; PRO, patient-reported outcome. Younossi ZM, et al. Hepatol Clin. 2015;34:1471-1474. Gohel P, et al. Medicine (Baltimore). 2016;95:e0214. Dhalluin P, et al. Hepatology. 2017;65:1551-1555. Younossi ZM, et al. Hepatology. 2011;53:1574-1582. Younossi ZM, et al. Hepatology. 2013;57:1723-1733. Elias C, et al. Hepatology. 2016;61:123-133. Younossi ZM, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016. Younossi Z, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9:1507. Younossi ZM, et al. Gut. 2008;57:544-548. Park J, et al. J Clin Invest. 2010. Abstract 100. Younossi ZM, et al. AASLD 2016.</small></p>	<p>Sehen wir uns nun die Behandlungsziele bei nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung an. Eines der wichtigsten Ziele wäre natürlich die Verbesserung der Stoffwechselanomalien: Sie sind schließlich krankheitsfördernd und steigern auch die Mortalität bei nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung.</p> <p>Das zweite Ziel ist die Prävention einer fortgeschrittenen Lebererkrankung durch das Verhindern, Aufhalten oder Umkehren einer Leberfibrose. Aus der Patientenperspektive ist jedoch auch ein besseres Erlebnis wichtig, wie von den Patienten beurteilte Endpunkte zeigen. Und schließlich brauchen wir selbstverständlich auch</p>

Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH

		<p>bessere Langzeitergebnisse.</p> <p>Dies alles muss auf ökonomische Weise geschehen, sodass die wirtschaftliche Belastung durch NAFLD abnimmt.</p> <p>Da ich der Ansicht bin, dass NAFLD zukünftig wie Diabetes oder andere Komponenten des metabolischen Syndroms behandelt werden wird, werden Sie die Patienten sehr langfristig behandeln müssen. In diesem Kontext müssen die Arzneimittel ein akzeptables Nebenwirkungsprofil haben.</p>																								
10	<p>Interactive Question</p> <p>What do you feel is the biggest challenge that you face in managing patients with NAFLD/NASH?</p> <p>A. Few approved pharmacologic treatments B. Patients adhering to diet recommendations C. Patients adhering to exercise recommendations D. Managing comorbidities</p>	<p>Sprechen wir noch über eine andere Frage, die vielleicht für Ihre Praxis wichtig ist:</p> <p>Was ist Ihrer Meinung nach die größte Herausforderung beim Management von NAFLD- und NASH-Patienten?</p> <p>Wenige zugelassene medikamentöse Therapien? Die Einhaltung der Ernährungsempfehlungen durch die Patienten? Die Einhaltung der Empfehlungen zur körperlichen Bewegung durch die Patienten? Das Management von Begleiterkrankungen?</p> <p>Sehen wir uns einige der verfügbaren Daten an.</p>																								
11	<p>Old Regimens: Weight Loss—Diet and Exercise</p> <table border="1"> <caption>Probability of Improvement Based on Weight Loss</caption> <thead> <tr> <th></th> <th>5%</th> <th>7%</th> <th>10%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NASH Resolution</td> <td>10%</td> <td>28%</td> <td>64%</td> <td>93%</td> </tr> <tr> <td>Fibrosis Regression</td> <td>49%</td> <td>38%</td> <td>90%</td> <td>81%</td> </tr> <tr> <td>Steatosis Improvement</td> <td>35%</td> <td>65%</td> <td>76%</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>% Patients Achieving WL</td> <td>79%</td> <td>12%</td> <td>8%</td> <td>10%</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Romero-Gomez M, et al. J Hepatol. 2017;67:922-936. Reproduced for educational purposes only.</small></p>		5%	7%	10%	NASH Resolution	10%	28%	64%	93%	Fibrosis Regression	49%	38%	90%	81%	Steatosis Improvement	35%	65%	76%	100%	% Patients Achieving WL	79%	12%	8%	10%	<p>Wie sieht es bei Gewichtsabnahme durch gesunde Ernährung und Bewegung aus? Dies ist eine wichtige Studie von Romero-Gomez aus dem Jahr 2017: 52 Wochen Lebensstilintervention mit reduzierter Kalorienzufuhr und Bewegung. Sie sehen, dass bei Gewichtsabnahme von etwa 50 % des Baseline-Gewichts etwa 70 % der Patienten dieses Ziel erreichen können. Aber nur bei 10 % der Patienten bildet sich die NASH zurück und bei ca. 50 % der Patienten kommt es zur Fibrose-Regression.</p> <p>Damit eine signifikante Zahl von Patienten sowohl eine Rückbildung der NASH als auch eine Fibrose-Regression erreicht, müssen sie 10 % oder mehr abnehmen.</p>
	5%	7%	10%																							
NASH Resolution	10%	28%	64%	93%																						
Fibrosis Regression	49%	38%	90%	81%																						
Steatosis Improvement	35%	65%	76%	100%																						
% Patients Achieving WL	79%	12%	8%	10%																						

Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH

		<p>Das ist leider nur bei ca. 10 % der Patienten der Fall.</p> <p>Man darf nicht vergessen, dass eine erhebliche Gewichtsabnahme mit daraus folgender Fibrosebesserung nur schwer zu erreichen ist.</p>																			
12	<p>Old Regimens: Weight Loss—Diet and Exercise (cont)</p> <p>RCT of 278 sedentary adults with obesity (75%) or dyslipidemia</p> <ul style="list-style-type: none"> Randomized to 18 weeks of isocaloric low-fat or Mediterranean/low-carbohydrate diet + 25 g of walnuts/day ± moderate PA (80% aerobic)  <table border="1" data-bbox="435 919 743 1008"> <thead> <tr> <th rowspan="2">18-Month Changes</th> <th colspan="2">Low-Fat Diet</th> <th colspan="2">Mediterranean/ Low-Carbohydrate Diet</th> </tr> <tr> <th>PA- (Ref)</th> <th>PA+</th> <th>PA-</th> <th>PA+</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Visceral adipose tissue, cm³</td> <td>-32.9 ± 33.6</td> <td>-45.9 ± 43.0</td> <td>-31.1 ± 32.7</td> <td>-47.3 ± 36.6</td> </tr> <tr> <td>Intrahepatic fat, %, absolute units</td> <td>-3.72 ± 7.12</td> <td>-3.88 ± 6.32</td> <td>-3.67 ± 6.51</td> <td>-4.74 ± 7.63</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>PA, physical activity; RCT, randomized controlled trial; Ref, reference group; General, T, et al. Circulation. 2016;133:1161-1171. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	18-Month Changes	Low-Fat Diet		Mediterranean/ Low-Carbohydrate Diet		PA- (Ref)	PA+	PA-	PA+	Visceral adipose tissue, cm ³	-32.9 ± 33.6	-45.9 ± 43.0	-31.1 ± 32.7	-47.3 ± 36.6	Intrahepatic fat, %, absolute units	-3.72 ± 7.12	-3.88 ± 6.32	-3.67 ± 6.51	-4.74 ± 7.63	<p>Gegenstand einer weiteren Studie waren erwachsene Patienten mit Bewegungsmangel und Adipositas oder Dyslipidämie. Sie wurden randomisiert einer 18-wöchigen isokalorischen, fettarmen Ernährung oder einer Mittelmeer-Diät mit moderater körperlicher Bewegung zugewiesen.</p> <p>Sehen Sie sich den Verlauf in der Grafik an. Er zeigt, dass beide Lebensstilinterventionen zu erheblicher Gewichtsabnahme führten. Aber in der Tabelle darunter sehen Sie, dass die Mittelmeer-Diät nicht nur die Gewichtsabnahme mit körperlicher Bewegung verbesserte, sondern auch die viszerale Adipositas und das intrahepatische Fett.</p> <p>Das beste Schema, das wir zumindest in den USA empfehlen, kombiniert moderate körperliche Bewegung mit einer Mittelmeer-Diät.</p>
18-Month Changes	Low-Fat Diet		Mediterranean/ Low-Carbohydrate Diet																		
	PA- (Ref)	PA+	PA-	PA+																	
Visceral adipose tissue, cm ³	-32.9 ± 33.6	-45.9 ± 43.0	-31.1 ± 32.7	-47.3 ± 36.6																	
Intrahepatic fat, %, absolute units	-3.72 ± 7.12	-3.88 ± 6.32	-3.67 ± 6.51	-4.74 ± 7.63																	

Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH

<p>13</p>	<p>Old Regimens: The Impact of Diet on NAFLD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Open-label RCT in 74 subjects with NAFLD • Study groups <ul style="list-style-type: none"> – Standard of care (SoC) – Intermittent caloric restriction 5:2 – Low-carbohydrate high fat (LCHF) • Primary outcome measure: MRS <p><small>MRS: magnetic resonance spectroscopy; Heizer M, et al., JHEP Rep. 2021;3:10026. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Die letzten Daten, die ich Ihnen zeigen möchte, wurden erst kürzlich veröffentlicht und vorgestellt bzw. verfasst. Diese offene, randomisierte klinische Studie umfasste 74 Studienteilnehmer mit NAFLD. Sie wurden randomisiert entweder der Standardtherapie, einer intermittierenden Kalorienrestriktion, auch als Fastenkur bezeichnet, oder einer kohlenhydratarmen/fetteichen Ernährung zugewiesen.</p> <p>Der primäre Endpunkt war die Messung des Leberfetts mit MRS.</p> <p>Hier ist die Ernährungszusammensetzung bezüglich Fett- und Kohlenhydrataufnahme dargestellt. Besonders wichtig ist jedoch, dass sich der Leberfettanteil bei beiden Diäten, also Fastenkur und kohlenhydratarmer/fetteicher Ernährung, im Vergleich zur Standardtherapie veränderte.</p>
<p>14</p>	<p>Old Regimens: The Impact of Diet on NAFLD (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5:2 and LCHF diets were superior to SoC on short-term reduction of steatosis, weight, and insulin resistance • 5:2 and LCHF have similar short-term efficacy • Weight reduction is more important than composition of macronutrients • Close monitoring and support was crucial for a successful diet treatment • Sustainability and impact on long-term outcomes are unknown <p><small>Heizer M, et al., JHEP Rep. 2021;3:10026.</small></p>	<p>Dem Fazit der Autoren zufolge sind beide Diäten der Standardtherapie überlegen – bei der kurzfristigen Reduzierung von Steatose, Gewicht und Insulinresistenz. Und beide hatten zumindest kurzfristig eine ähnliche Wirksamkeit.</p> <p>Andererseits war die Gewichtsabnahme bedeutsamer als die tatsächliche Zusammensetzung der Makronährstoffe in der Ernährung.</p> <p>In dieser Studie kamen selbstverständlich ein engmaschiges Monitoring und umfassende Unterstützung zur Anwendung, was für eine erfolgreiche Behandlung über die Ernährung entscheidend ist.</p> <p>Und schließlich darf man nicht vergessen, dass die Nachhaltigkeit der Gewichtsabnahme und die Langzeitergebnisse dieser Interventionen derzeit noch unbekannt sind.</p>

Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH

15

Non-Drug Regimens: Weight Loss With Bariatric Surgery

- **Patients with severe obesity and biopsy-proven NASH followed for 5 years after bariatric surgery (N=180)**
 - NASH resolved without worsening fibrosis in 84% of patients (n=65)
 - Fibrosis decreased in 70.2% of patients (n=57)
- **Mortality risk**
 - Slightly higher risk in compensated cirrhosis vs those without cirrhosis (0.9% vs 0.3%)
 - Significantly higher risk in decompensated cirrhosis (16.3% vs 0.9%)
- **Alcohol use disorder may be an issue**

Lassally G, et al. Gastroenterology. 2020;159:1306-1301 e5. Patkin H, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19:436-445. Reproduced for educational purposes only.

Sehen wir uns noch den Ansatz der extremen Gewichtsabnahme an. Hier geht es um bariatrische Operationen. Also Patienten mit schwerwiegender Adipositas und biopsisch nachgewiesener NASH mit Nachbeobachtung über 5 Jahre. Dies ist eine französische Kohorte 5 Jahre nach einer bariatrischen OP. Bei 84 % dieser Patienten bildete sich die NASH ohne Verschlechterung der Fibrose zurück. Und bei etwa 70 % der Patienten nahm die Fibrose in der Tat ab.

Auf der Folie sieht man das anhand der beiden BMI-Reduktionen, aber auch anhand der Rückbildung der NASH ohne Fibrose in Beige und Verschlechterung von NASH oder Fibrose in dunkelrot. Und wie Sie sehen können, sind die beigen Zahlen höher. Dasselbe gilt für Fibrose.

Bei bariatrischen OPs müssen Sie daran denken, dass das Risiko bei Patienten mit kompensierter Zirrhose etwas höher ist. Dieses Risiko muss also berücksichtigt werden.

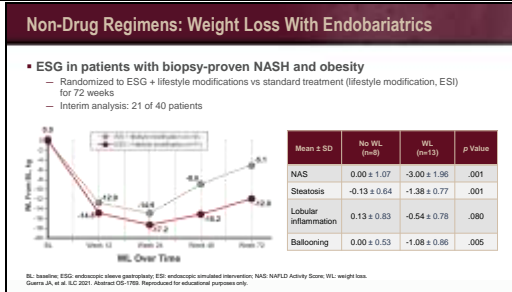
Und zweitens kann selbstverständlich auch Alkoholmissbrauch ein Problem sein.

Das Risiko ist zudem nicht nur bei kompensierter Zirrhose höher, mit Zunahme von 0,9 auf 0,3 %, sondern auch bei dekomensierter Zirrhose: Da ist das Risiko wirklich erheblich.

Man muss also das Stadium der Lebererkrankung bei diesen Patienten berücksichtigen, bevor eine bariatrische OP empfohlen wird.

Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH

16



Schließlich gibt es anstelle einer bariatrischen OP zahlreiche Versuche, die Gewichtsreduktion endobariatrisch zu erreichen.

Hier ist eine Studie von der ILC-Jahrestagung 2021. Hier wurden die Patienten im Wesentlichen entweder auf eine endoskopische Behandlung, eine Schlauchmagenbehandlung, oder eine Scheinintervention bzw. eine simulierte endoskopische Intervention randomisiert.

Wie hier zu sehen, ist die Gewichtsabnahme bei beiden bis Woche 12 ähnlich. Dies kann natürlich auf die Lebensstilmodifikation zurückzuführen sein, denn beide Gruppen erhielten Lebensstilmodifikation.

Im Zeitverlauf kann man in Woche 72 sehen, dass Patienten mit bariatrischer Endoskopie ihr geringeres Gewicht tatsächlich beibehalten haben – verglichen mit den scheinbehandelten Patienten.

Sieht man sich die Komponenten der Fettleber hier an, z. B. den NAFLD-Aktivitätsscore oder die Steatose, die lobuläre Entzündung und das Ballooning, ergab sich für Patienten mit Gewichtsabnahme in der Tat eine bedeutsame Verbesserung der histologischen Progression.

Natürlich haben wir hier eine kleine Patientenzahl und eine relativ kurze Studie. Dies war eine Zwischenanalyse. Wir brauchen hier bessere Daten.

Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH

17

Old Regimens: Current Medications

- AASLD supported, but not approved: vitamin E (800 IU/day)
- Evidence supported, but not approved

Pioglitazone in pre-DM or DM (N=101)

- 30 mg/day titrated to 45 mg/day after 2 months for total of 18 months
- In combination with 500-kcal/day deficit diet

Saroglitazar

- 102 adults from 10 centers in India with biopsy-proven NASH
- Randomized 2:1 saroglitazar 4 mg vs placebo
- At 52 weeks — proportion of patient
 - Decrease in NAS score
 - Spread across 2 of NAS components
 - Without worsening of fibrosis

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; DM: diabetes mellitus; Younossi ZM, et al. Hepatology. 2018;68:361-371; Cui X, et al. Ann Intern Med. 2016;165:305-315; Sarin SK, et al. APASL 2020. Abstract 1427. Reproduced for educational purposes only.

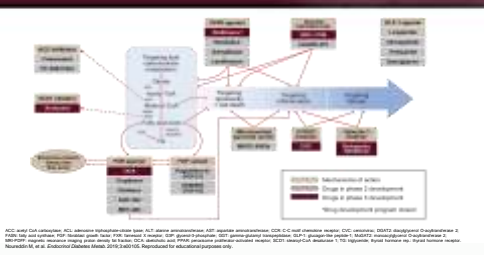
Weitere verfügbare Therapiearten für nicht-alkoholische Fettlebererkrankung entsprechen im Wesentlichen den alten Behandlungsansätzen, und sie sind Teil der Leitlinien der American Association for the Study of Liver Disease von 2018.

Es gibt zahlreiche Arzneimittel, die bei Patienten mit NASH geprüft wurden. Dazu gehört Vitamin E. Vitamin E wurde in der PIVENS-Studie angewendet und sollte als zweites Placebo dienen. Zur Überraschung der Prüfarzte wirkte Vitamin E in der Dosis 800 IE bei Nicht-Diabetikern ohne Zirrhose in der Tat besser als Placebo. Also ist Vitamin E für Nicht-Diabetiker mit NASH ohne Zirrhose eine Option.

Pioglitazon konnte in der PIVENS-Studie die vorgegebenen Endpunktkriterien allerdings nicht erfüllen. Danach ließ sich jedoch in einer Reihe von Studien belegen, dass Pioglitazon bei Prädiabetes oder Diabetes die Histologie hinsichtlich einer NASH-Rückbildung in der Tat verbessern kann. Zudem weisen einige Studien auf eine Verbesserung der Fibrose hin.

Saroglitazar, ein weiterer PPAR-Agonist, wurde in Indien geprüft. In den USA ist das Arzneimittel nicht erhältlich. Dies ist die Studie für die Zulassung dieses Arzneimittels in Indien. Es sind weitere Studien erforderlich, damit wir dieses Arzneimittel einsetzen können.

Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH

<p>18</p>	<p>Old Regimens: Current Medications (cont)</p> <p>• Not supported</p> <ul style="list-style-type: none"> - Caspase inhibitors - Ursodeoxycholic acid - Anti-obesity medications - Betaine - N-acetyl-cysteine - Silymarin - Beta-carotene - Omega 3 fatty acid (PUFA, "fish oil") - Anti-TNF agents (pentoxifylline) - ACE inhibitors/ARBs - Probiotics (VSL#3) - Lipid-lowering agents (statins) <p><small>ACE: angiotensin-converting enzyme; ARB: angiotensin receptor blocker; PUFA: polyunsaturated fatty acid; TNF: tumor necrosis factor; Younossi ZM, et al. Hepatology. 2015;63:361-371; Cusi K, et al. Ann Intern Med. 2016;165:305-315.</small></p>	<p>Links stehen Arzneimittel, die geprüft wurden, ohne signifikante Wirksamkeit zu zeigen: Ursodesoxycholsäure, N-Acetylcystein, Silymarin, Omega-3-Fettsäuren und ACE-Hemmer.</p> <p>Probiotika sind interessant, denn es gibt natürlich einen pathogenen Grund zur Anwendung von Probiotika – und zwar die Tatsache, dass Dysbiose bei NAFLD-Patienten häufig auftritt. Allerdings wurde zumindest für die bisher angewendeten Therapien keine Wirksamkeit nachgewiesen.</p> <p>Lipidsenkende Arzneimittel mit Statinen wären wichtig, denn viele unserer Patienten benötigen Statine. Ich bin der Ansicht, dass Statine hinsichtlich der Lipidsenkung sicher und wirksam sind, aber bei reiner Anwendung zur NASH-Behandlung besteht keine Wirksamkeit. Aber ich sehe die Anwendung von Statinen bei unseren NASH-Patienten als unproblematisch an.</p>
<p>19</p>	<p>Future Treatment Regimens: Drugs in Phase 2 and 3</p>  <p><small>ACE: angiotensin-converting enzyme; ARB: angiotensin receptor blocker; PUFA: polyunsaturated fatty acid; TNF: tumor necrosis factor; Younossi ZM, et al. Hepatology. 2015;63:361-371; Cusi K, et al. Ann Intern Med. 2016;165:305-315.</small></p>	<p>Hier sind einige zukünftige Behandlungen aufgeführt. Sehen wir uns einige davon an.</p> <p>Sie sehen, dass einige mit dem SCD1-Inhibitor verbunden sind.</p> <p>Andere betreffen bakterielle Präparate – Dysbiose. Der FXR-Agonist gehört dazu.</p> <p>Die PPAR-Agonisten habe ich gerade besprochen; und ich möchte erwähnen, dass Lanifibranor dazu gehört.</p> <p>Schilddrüsenhormon-Rezeptoren. Zudem gibt es eine Vielzahl weiterer Wirkmechanismen.</p> <p>Die GLP-1-Agonisten sind wohl sehr vielversprechend und darauf werde ich eingehen.</p>

Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH

<p>20</p>	<p>New Regimens: Drugs in Phase 3</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>AGENT</th> <th>MECHANISM</th> <th>STUDY</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Elafibranor</td> <td>Lipotoxicity/oxidative stress (PPARα/δ agonist)</td> <td>GOLDEN-505 (n=276, F0-F3) —Reversal of NASH without worsening the fibrosis</td> </tr> <tr> <td>Centicriviroc</td> <td>Inflammation/immune activation (CCR2/5 antagonist)</td> <td>CENTAUR (n=289, F1-F3) —Improvement in NAS by ≥ 2 points and ≥ 1 point decrease in lobular inflammation or hepatocellular ballooning without worsening of fibrosis at year 1</td> </tr> <tr> <td>Selonsertib</td> <td>Apoptosis/necrosis (ASK1 inhibitor)</td> <td>STELLAR-4 (n=883, compensated cirrhosis) —Fibrosis improvement ≥ 1 stage without NASH worsening —Event-free survival STELLAR-3 (n=868, F3) —Fibrosis improvement ≥ 1 stage without NASH worsening —Event-free survival</td> </tr> <tr> <td>Semaglutid</td> <td>GLP-1</td> <td>Phase 3 SEMA (n=1200, F2-F3) —Improvement of fibrosis without worsening NASH —Reversal of NASH without worsening of fibrosis</td> </tr> <tr> <td>Resmetirom (MGL-3196)</td> <td>Lipotoxicity (TRβ agonist)</td> <td>MAESTRO-NASH (n=2000, F2-F3) —NASH resolution with ≥ 2-point improvement in NAS without worsening of fibrosis</td> </tr> <tr> <td>Obeticholic acid</td> <td>Lipotoxicity/oxidative stress (FXR agonist)</td> <td>REGENERATE (n=2370, F1-F3) —Fibrosis improvement ≥ 1 stage without NASH worsening</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Obeticholic acid: NCT01848448, NCT02121478, NCT03053363, NCT04621811, NCT03050426, NCT03048551.</small></p>	AGENT	MECHANISM	STUDY	Elafibranor	Lipotoxicity/oxidative stress (PPAR α / δ agonist)	GOLDEN-505 (n=276, F0-F3) —Reversal of NASH without worsening the fibrosis	Centicriviroc	Inflammation/immune activation (CCR2/5 antagonist)	CENTAUR (n=289, F1-F3) —Improvement in NAS by ≥ 2 points and ≥ 1 point decrease in lobular inflammation or hepatocellular ballooning without worsening of fibrosis at year 1	Selonsertib	Apoptosis/necrosis (ASK1 inhibitor)	STELLAR-4 (n=883, compensated cirrhosis) —Fibrosis improvement ≥ 1 stage without NASH worsening —Event-free survival STELLAR-3 (n=868, F3) —Fibrosis improvement ≥ 1 stage without NASH worsening —Event-free survival	Semaglutid	GLP-1	Phase 3 SEMA (n=1200, F2-F3) —Improvement of fibrosis without worsening NASH —Reversal of NASH without worsening of fibrosis	Resmetirom (MGL-3196)	Lipotoxicity (TR β agonist)	MAESTRO-NASH (n=2000, F2-F3) —NASH resolution with ≥ 2 -point improvement in NAS without worsening of fibrosis	Obeticholic acid	Lipotoxicity/oxidative stress (FXR agonist)	REGENERATE (n=2370, F1-F3) —Fibrosis improvement ≥ 1 stage without NASH worsening	<p>Die Arzneimittel, für die in Phase-III-Studien in der Tat keine Wirksamkeit belegt ist, stehen ganz oben. Als erstes haben wir Elafibranor, ein dualer PPR-Agonist. Und die klinische Studie GOLDEN-505 zum Wirksamkeitspotenzial, in der sich keine Wirksamkeit belegen ließ.</p> <p>Centicriviroc zielte im Wesentlichen auf Entzündungen/Immunaktivierung ab. Das war ein CCR2- und CCR5-Antagonist. Leider ließ sich in der Phase-III-Studie keine Wirksamkeit belegen.</p> <p>Für Selonsertib, ein ASK1-Inhibitor, ließ sich in den Phase-III-Studien STELLAR-3 und STELLAR-4 keine Wirksamkeit nachweisen.</p> <p>Auf Semaglutid, Resmetirom und Obeticholsäure werde ich gleich eingehen.</p>
AGENT	MECHANISM	STUDY																					
Elafibranor	Lipotoxicity/oxidative stress (PPAR α / δ agonist)	GOLDEN-505 (n=276, F0-F3) —Reversal of NASH without worsening the fibrosis																					
Centicriviroc	Inflammation/immune activation (CCR2/5 antagonist)	CENTAUR (n=289, F1-F3) —Improvement in NAS by ≥ 2 points and ≥ 1 point decrease in lobular inflammation or hepatocellular ballooning without worsening of fibrosis at year 1																					
Selonsertib	Apoptosis/necrosis (ASK1 inhibitor)	STELLAR-4 (n=883, compensated cirrhosis) —Fibrosis improvement ≥ 1 stage without NASH worsening —Event-free survival STELLAR-3 (n=868, F3) —Fibrosis improvement ≥ 1 stage without NASH worsening —Event-free survival																					
Semaglutid	GLP-1	Phase 3 SEMA (n=1200, F2-F3) —Improvement of fibrosis without worsening NASH —Reversal of NASH without worsening of fibrosis																					
Resmetirom (MGL-3196)	Lipotoxicity (TR β agonist)	MAESTRO-NASH (n=2000, F2-F3) —NASH resolution with ≥ 2 -point improvement in NAS without worsening of fibrosis																					
Obeticholic acid	Lipotoxicity/oxidative stress (FXR agonist)	REGENERATE (n=2370, F1-F3) —Fibrosis improvement ≥ 1 stage without NASH worsening																					
<p>21</p>	<p>REGENERATE: Obeticholic Acid in NASH</p> <ul style="list-style-type: none"> • Global phase 3 study • Patients with biopsy-confirmed NASH and F2-F3 • Randomized 1:1:1 <ul style="list-style-type: none"> — OCA 10 mg, OCA 25 mg, vs placebo • End of study analyses <ul style="list-style-type: none"> — Progression to cirrhosis — Complications secondary to cirrhosis — Liver transplant — All-cause mortality • ≈ 7.5 years in total study duration <ul style="list-style-type: none"> — Minimum 4 years of follow-up <p><small>Hernandez 2016, et al. Lancet 2016;384:2188-2196.</small></p>	<p>Beginnen wir mit Obeticholsäure, bei der es sich um einen FXR-Agonisten handelt. Die von mir vorgestellte und dann im <i>Lancet</i> veröffentlichte Studie war eine weltweite Phase-III-Studie mit Patienten mit biopsisch bestätigter NASH mit Fibrosegrad F2 und F3.</p> <p>Diese Patienten wurden auf 10 mg, 25 mg oder Placebo randomisiert.</p> <p>Das Studienende wurde bei Zirrhoseprogression und einer Reihe weiterer Endpunkte erreicht, aber vergessen Sie nicht, dass dies eine Outcomes-Studie ist. Die veröffentlichte Zwischenanalyse musste zwei histologische Endpunkte einbeziehen – einmal die Rückbildung von NASH ohne Verschlechterung der Fibrose oder die Verbesserung der Fibrose um einen Grad ohne Verschlechterung der NASH.</p>																					

Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH


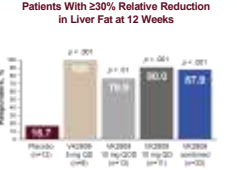

<p>22</p>	<p>REGENERATE: Obeticholic Acid Improves Fibrosis in NASH</p> <p>Primary Endpoint (ITT): Fibrosis Improvement by ≥1 Stage With No Worsening of NASH</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>% Patients</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo (n=311)</td> <td>11.9%</td> </tr> <tr> <td>OCA 10 mg (n=312)</td> <td>11.8%</td> </tr> <tr> <td>OCA 25 mg (n=308)</td> <td>33.1%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Primary Endpoint (ITT): NASH Resolution With No Worsening of Fibrosis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>% Patients</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo (n=311)</td> <td>9.6%</td> </tr> <tr> <td>OCA 10 mg (n=312)</td> <td>11.0%</td> </tr> <tr> <td>OCA 25 mg (n=308)</td> <td>11.7%</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>ITT: intent-to-treat. Younossi ZM, et al. Lancet. 2019;394:2184-2196. Saye A, et al. AASLD 2019. Abstract 14. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Group	% Patients	Placebo (n=311)	11.9%	OCA 10 mg (n=312)	11.8%	OCA 25 mg (n=308)	33.1%	Group	% Patients	Placebo (n=311)	9.6%	OCA 10 mg (n=312)	11.0%	OCA 25 mg (n=308)	11.7%	<p>Dies ist die Zwischenanalyse. Die ITT steht links. Was Fibrose-Verbesserung angeht, konnte der Studienarm mit 25 mg OCA den Endpunkt tatsächlich erreichen, wie hier zu sehen ist. Und mit dieser Verbesserung wird die Zulassung dieses Arzneimittel zumindest als möglich angesehen, obwohl andere Probleme vorlagen.</p> <p>Leider verschlimmert sich die Fibrose in der ITT mit der NASH-Rückbildung. Der Studienarm mit 25 mg erfüllte die Kriterien nicht.</p>
Group	% Patients																	
Placebo (n=311)	11.9%																	
OCA 10 mg (n=312)	11.8%																	
OCA 25 mg (n=308)	33.1%																	
Group	% Patients																	
Placebo (n=311)	9.6%																	
OCA 10 mg (n=312)	11.0%																	
OCA 25 mg (n=308)	11.7%																	
<p>23</p>	<p>REGENERATE: Safety of Obeticholic Acid</p> <ul style="list-style-type: none"> • SAEs similar across groups (11%-14%) • Pruritus was the most frequent AE (19% placebo, 28% OCA 10 mg, 51% OCA 25 mg) • In patients receiving OCA, LDL-C increased by month 1 and decreased thereafter, approaching baseline by month 18 • Statin therapy was initiated in 10% of placebo patients and 24% of patients in each OCA treatment arm • Among patients receiving OCA who initiated statins, LDL-C increases reversed and fell to below baseline levels by month 6 <p><small>LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; SAE, serious adverse event. Younossi ZM, et al. Lancet. 2019;394:2184-2196.</small></p>	<p>Dann fand eine anschließende Analyse statt: Sie umfasste eine größere Gruppe mit Grad 1 und einem Risikofaktor, und auch hier zeigte sich eine NASH-Besserung, auch mit Rückbildung.</p> <p>Es gab eine Reihe von Sicherheitsfragen, die zu klären sind. Erstens waren die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in allen drei Gruppen ähnlich. Juckreiz trat im Studienarm mit 25 mg öfter auf als unter Placebo. Aber er war meist mild und leicht zu behandeln.</p> <p>Natürlich wurde bei den Patienten unter OCA Dyslipidämie, v. a. ein Anstieg des LDL, beobachtet.</p> <p>Aber die Statintherapie war bei diesen Patienten hoch wirksam. Bei Patienten unter Statinen war der LDL-Anstieg umkehrbar und lag nach 6 Monaten wieder bei Baseline oder sogar darunter.</p>																

Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH


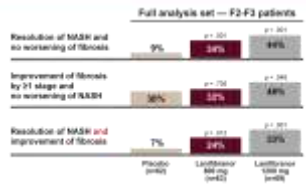
<p>24</p>	<p>Resmetirom: A Thyroid Receptor β Agonist</p> <p>• Phase 2 placebo-controlled study (N=125) lasting 36 weeks • Randomized 2:1 resmetirom 80 mg \pm 20-mg dose adjustment at week 4</p> <p>≥30 Fat Reduction (%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Week</th> <th>Placebo</th> <th>Resmetirom 80 mg</th> <th>Resmetirom 100 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12</td> <td>18</td> <td>30</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>24</td> <td>11</td> <td>75</td> <td>77</td> </tr> <tr> <td>36</td> <td>11</td> <td>61</td> <td>63</td> </tr> </tbody> </table> <p>Histologic Response</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Response</th> <th>Placebo</th> <th>Resmetirom</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fibrosis Response</td> <td>~10%</td> <td>~30%</td> </tr> <tr> <td>NASH Response</td> <td>~10%</td> <td>~30%</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Harrison SA, et al. Lancet. 2018;391:2012-2024. Harrison SA, et al. Hepatology. 2018;66(1):suppl(S4). Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Week	Placebo	Resmetirom 80 mg	Resmetirom 100 mg	12	18	30	60	24	11	75	77	36	11	61	63	Response	Placebo	Resmetirom	Fibrosis Response	~10%	~30%	NASH Response	~10%	~30%	<p>Eine weitere Wirkstofffamilie ist Resmetirom, ein Thyroid-Hormon-Rezeptor-Beta-Agonist. Der Mechanismus unterscheidet sich stark von den eben besprochenen FXR-Agonisten. Diese Daten stammen aus einer placebokontrollierten Phase-II-Studie über 36 Wochen.</p> <p>Hier gab es in der Tat Belege für eine Fettsenkung um mehr als 30 % bei wirkstoffbehandelten Patienten verglichen mit Placebo.</p> <p>Bei einigen dieser Patienten wurden auch Leberbiopsien vorgenommen. Und es kam auch zu einer signifikanten Besserung des Fibroseansprechens und zur Rückbildung von NASH.</p>
Week	Placebo	Resmetirom 80 mg	Resmetirom 100 mg																								
12	18	30	60																								
24	11	75	77																								
36	11	61	63																								
Response	Placebo	Resmetirom																									
Fibrosis Response	~10%	~30%																									
NASH Response	~10%	~30%																									
<p>25</p>	<p>MAESTRO-NAFLD-1: Resmetirom in NASH</p> <p>Phase 3 MAESTRO-NAFLD-1 Study Design (F1-F3)</p> <p>INCLUSION:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ≥ 3 metabolic risk factors 2) FibroScan kPa $\geq F1$; CAP ≥ 280 3) MRI-PDFF $\geq 8\%$ <p><small>MRI is magnetic resonance imaging; PDFF, proton density fat fraction; UL-C is ultrasound liver stiffness measurement. Harrison SA, et al. N Engl J Med. 2023. Abstract 1107. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Dann wurde der Wirkstoff in einer klinischen Phase-III-Studie mit dem Namen MAESTRO-NAFLD-1 geprüft. Einige vorläufige Daten zeigen, dass sich die Ergebnisse dieser nicht-invasiven Untersuchungen, wie MRE (MR-Elastografie) und MRI-PDFF, bei dieser Behandlung ebenfalls verbessern.</p>																									

GEZIELTE BEHANDLUNG METABOLISCHER DYSREGULATION BEI NASH: ERFORSCHUNG NEUARTIGER STRATEGIEN ZUR MINDERUNG VON LEBER- UND HERZ-KREISLAUF-ERKRANKUNGEN

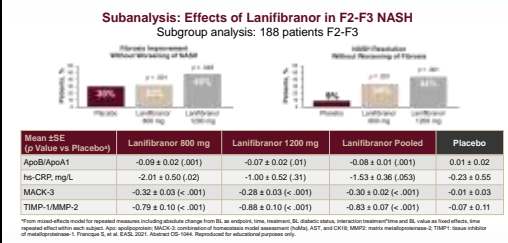
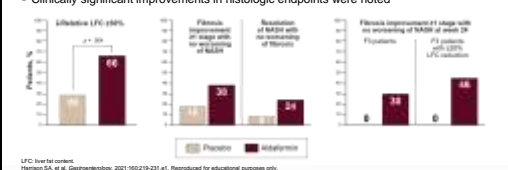
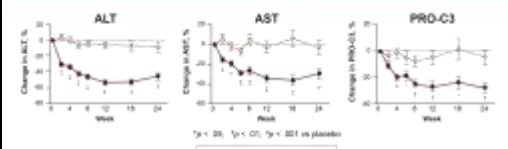
Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH

26	<div style="background-color: #800000; color: white; padding: 2px; font-weight: bold;">MAESTRO-NAFLD-1: Resmetirom in NASH (cont)</div> <div style="padding: 5px;"> <p>Week 16 MRI-PDFF (%) and MRE (kPa) Changes From BL</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; font-size: 8px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>All</th> <th>SHBG (ng/dL)</th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MRI-PDFF, %</td> <td></td> <td></td> <td colspan="3">Hepatic and Inflammatory Biomarker Effects</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>BL, %</td> <td>17.6</td> <td>17.9</td> <td>ALT (BL >34 U/L)</td> <td>58.3</td> <td>47.4</td> <td>38.9</td> <td>16.1</td> <td>-17.7</td> <td><.0001</td> </tr> <tr> <td>Relative % change</td> <td>-53%</td> <td>-62%</td> <td>AST (BL >26 U/L)</td> <td>99.3</td> <td>12.2</td> <td>31.8</td> <td>11.3</td> <td>-8.9</td> <td>.0060</td> </tr> <tr> <td><i>p</i>-value</td> <td><.0001</td> <td><.0001</td> <td>GGT (BL >30 U/L)</td> <td>70.2</td> <td>58.3</td> <td>54.6</td> <td>47.8</td> <td>-16.2</td> <td>.0015</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Adiponectin, µg/mg</td> <td>5.0</td> <td>3.5</td> <td>5.9</td> <td>1.6</td> <td>0.9</td> <td><.0001</td> </tr> <tr> <td>MRE</td> <td></td> <td></td> <td>Reverse T3, ng/dL</td> <td>17.7</td> <td>5.4</td> <td>12.4</td> <td>4.8</td> <td>-5.3</td> <td><.0001</td> </tr> <tr> <td>BL, (± 2.9, F1 F2)</td> <td>3.5</td> <td>3.5</td> <td>PRO-C3 (BL ±14), ng/L</td> <td>19.2</td> <td>4.9</td> <td>16.0</td> <td>3.5</td> <td>-3.4</td> <td>.019</td> </tr> <tr> <td>Relative % change</td> <td>-0.34</td> <td>-0.46</td> <td>hs-CRP, mg/L</td> <td>4.9</td> <td>(1.9-8.4)</td> <td>3.3</td> <td>(1.5-6.2)</td> <td>-1.1</td> <td>.027</td> </tr> <tr> <td><i>p</i>-value</td> <td>.003</td> <td>.003</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: 6px; margin-top: 5px;"><small>*Biomarkers were assessed at weeks 12 or 24. †DL: complete blood cell count (CBC) high sensitive C-reactive protein; SHBG: sex hormone binding globulin; T3: triiodothyronine; Hanson S, et al. <i>ASLD TUMOR 2020 Abstract 1107</i>. Reproduced for educational purposes only.</small></p> </div>		All	SHBG (ng/dL)								MRI-PDFF, %			Hepatic and Inflammatory Biomarker Effects							BL, %	17.6	17.9	ALT (BL >34 U/L)	58.3	47.4	38.9	16.1	-17.7	<.0001	Relative % change	-53%	-62%	AST (BL >26 U/L)	99.3	12.2	31.8	11.3	-8.9	.0060	<i>p</i> -value	<.0001	<.0001	GGT (BL >30 U/L)	70.2	58.3	54.6	47.8	-16.2	.0015				Adiponectin, µg/mg	5.0	3.5	5.9	1.6	0.9	<.0001	MRE			Reverse T3, ng/dL	17.7	5.4	12.4	4.8	-5.3	<.0001	BL, (± 2.9, F1 F2)	3.5	3.5	PRO-C3 (BL ±14), ng/L	19.2	4.9	16.0	3.5	-3.4	.019	Relative % change	-0.34	-0.46	hs-CRP, mg/L	4.9	(1.9-8.4)	3.3	(1.5-6.2)	-1.1	.027	<i>p</i> -value	.003	.003								<p>Das sind die Daten, die ich eben besprochen habe. Wie Sie sehen, besserte sich die MRI-PDFF bei diesen Patienten unter der höheren Resmetirom-Dosis in der Tat. In den nicht-invasiven Untersuchungen (z. B. Leberenzyme, Adiponectin und PRO-C3, ein Fibrosemarker) ließen sich für eine Reihe dieser Wirkstoffe günstige Ansprechmuster belegen.</p>
	All	SHBG (ng/dL)																																																																																																				
MRI-PDFF, %			Hepatic and Inflammatory Biomarker Effects																																																																																																			
BL, %	17.6	17.9	ALT (BL >34 U/L)	58.3	47.4	38.9	16.1	-17.7	<.0001																																																																																													
Relative % change	-53%	-62%	AST (BL >26 U/L)	99.3	12.2	31.8	11.3	-8.9	.0060																																																																																													
<i>p</i> -value	<.0001	<.0001	GGT (BL >30 U/L)	70.2	58.3	54.6	47.8	-16.2	.0015																																																																																													
			Adiponectin, µg/mg	5.0	3.5	5.9	1.6	0.9	<.0001																																																																																													
MRE			Reverse T3, ng/dL	17.7	5.4	12.4	4.8	-5.3	<.0001																																																																																													
BL, (± 2.9, F1 F2)	3.5	3.5	PRO-C3 (BL ±14), ng/L	19.2	4.9	16.0	3.5	-3.4	.019																																																																																													
Relative % change	-0.34	-0.46	hs-CRP, mg/L	4.9	(1.9-8.4)	3.3	(1.5-6.2)	-1.1	.027																																																																																													
<i>p</i> -value	.003	.003																																																																																																				
27	<div style="background-color: #800000; color: white; padding: 2px; font-weight: bold;">VK2809 (Thyroid Receptor Agonist) in NAFLD</div> <div style="padding: 5px;"> <p>Multi-arm, dose-ranging, 12-week phase 2a trial</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primary endpoint: change in LDL-C vs placebo • Secondary endpoint: change in liver fat by MRI-PDFF • Exploratory endpoints: changes in atherogenic proteins  <p style="font-size: 6px; margin-top: 5px;"><small>GD: every day; QOD: every other day; Lombardi R, et al. <i>ESGE, ASLD 2020 Abstract 15073</i>. Reproduced for educational purposes only.</small></p> </div>	<p>Ein weiterer Thyroid-Hormon-Rezeptor-Agonist bei NAFLD ist dieser Wirkstoff mit der Bezeichnung VK2809 von Viking. Er wurde 2020 mit der mehrarmigen, dosisabhängigen, 12-wöchigen Phase-IIa-Studie vorgestellt.</p>																																																																																																				
28	<div style="background-color: #800000; color: white; padding: 2px; font-weight: bold;">VK2809 (Thyroid Receptor Agonist) in NAFLD (cont)</div> <div style="padding: 5px;"> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>Patients With ≥30% Relative Reduction in Liver Fat at 12 Weeks</p>  <p style="font-size: 6px; margin-top: 5px;"><small>Encouraging safety and tolerability, no dose-related trends Lombardi R, et al. <i>ESGE, ASLD 2020 Abstract 15073</i>. Reproduced for educational purposes only.</small></p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>Patients With ≥30% Relative Reduction in Liver Fat at 16 Weeks (4 Weeks Post-Treatment)</p>  </div> </div> </div>	<p>Hier sehen Sie das Studiendesign. Im Fazit sehen Sie, dass dieser neue Wirkstoff in der höheren Dosis nach 12 Wochen auch eine signifikante Verbesserung des Fettgehalts bzw. eine relative Reduktion des Fettanteils um 30 % bewirkte.</p> <p>Manche dieser Verbesserungen hielten in der Tat 12 Wochen nach Behandlung an, wobei mit einem Wirkstoffschema behandelt wurde.</p>																																																																																																				

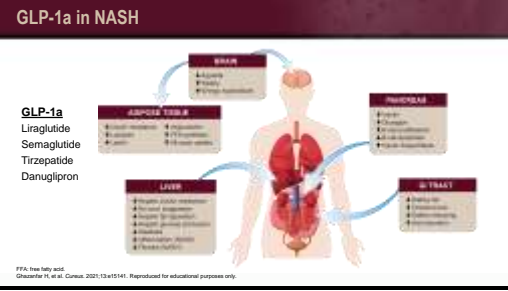
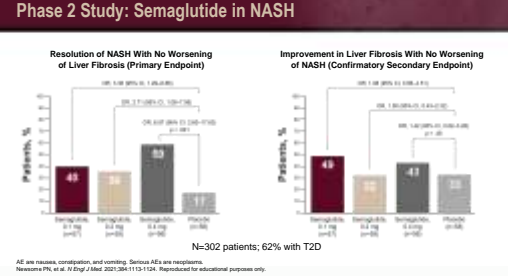
Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH

<p>29</p>	<p>Elaifibranor in NASH: RESOLVE-IT</p> <ul style="list-style-type: none"> Elaifibranor: a dual PPARα/PPARδ agonist Phase 3 study: randomized 2:1 elaifibranor 120 mg vs placebo <ul style="list-style-type: none"> Initial 72-week treatment period + extension Results <p>Surrogate Efficacy Results (ITT Set): Histological Endpoints</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Histological endpoints</th> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Elaifibranor (n=717)</th> <th colspan="2">Placebo (n=355)</th> <th rowspan="2">Raw p Value</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>%</th> <th>n</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Primary endpoint</td> <td>NASH resolution without worsening of fibrosis</td> <td>138/717</td> <td>19.2</td> <td>52/353</td> <td>14.7</td> <td>.0059</td> </tr> <tr> <td>Key secondary endpoint</td> <td>Fibrosis improvement of ≥ 1 stage</td> <td>176/717</td> <td>24.5</td> <td>79/353</td> <td>22.4</td> <td>.4457</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> No differences in treatment-emergent AEs compared with placebo Significantly reduced non-HDL cholesterol, TG, ALT, and GGT, suggesting target engagement Improvement in some surrogate markers (YKL-40, A2M, FibroTest) <ul style="list-style-type: none"> No improvement in others (FIB-4, ELF, NFS, CK18, FibroMeter) Development discontinued due to lack of efficacy of surrogate endpoints <p><small>A2M, YKL-40 antigen; CK18, cytokeratin 18; ELF, enhanced liver fibrosis; FIB-4, Fibrosis 4; HDL, high-density lipoprotein; NFS, NAFLD fibrosis score; Nelson-S, et al. <i>ASGLO TLMOR 2020</i>. Abstract 1703. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Histological endpoints		Elaifibranor (n=717)		Placebo (n=355)		Raw p Value	n	%	n	%	Primary endpoint	NASH resolution without worsening of fibrosis	138/717	19.2	52/353	14.7	.0059	Key secondary endpoint	Fibrosis improvement of ≥ 1 stage	176/717	24.5	79/353	22.4	.4457	<p>Elaifibranor war wie zuvor erwähnt ein weiteres Arzneimittel, basierend auf einem dualen PPAR-Agonist, in einer Phase-III-Studie. Leider wurde der primäre Endpunkt dieser Studie nicht erreicht, ebenso wenig wie der wesentliche sekundäre Endpunkt. Deswegen wurde die Entwicklung von Elaifibranor abgebrochen.</p>
Histological endpoints				Elaifibranor (n=717)		Placebo (n=355)			Raw p Value																		
		n	%	n	%																						
Primary endpoint	NASH resolution without worsening of fibrosis	138/717	19.2	52/353	14.7	.0059																					
Key secondary endpoint	Fibrosis improvement of ≥ 1 stage	176/717	24.5	79/353	22.4	.4457																					
<p>30</p>	<p>Lanifibranor in NASH: NATIVE</p> <p>PANPPAR (PPARα/δ/γ) agonist</p> <ul style="list-style-type: none"> Phase 2b study of 247 patients, randomization 1:1:1 24 weeks treatment + 4 weeks of follow-up Stratification on T2D Once-daily oral administration Main inclusion criteria: patients with biopsy-proven NASH confirmed by central reader having SAF scores of 1-3 for steatosis, 3-4 for activity, and <4 for fibrosis  <p><small>By using SAF Activity score 3 as inclusion criterion rather than NAS 3, NATIVE selected a higher percentage of patients with severely active steatohepatitis associated with advanced fibrosis (although not a priori criterion for fibrosis criterion was met). SAF, Steatosis, Activity and Fibrosis; T2D, type 2 diabetes. Parnique SM, et al. <i>ASGLO TLMOR 2020</i>. Abstract 12.</small></p>	<p>Lanifibranor ist ein weiterer dreifacher PPAR-Agonist. Nun liegen uns Daten einer Phase-IIb-Studie mit 247 Patienten vor. Die Einnahme erfolgte einmal täglich oral.</p>																									
<p>31</p>	<p>Lanifibranor in NASH: NATIVE (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> Statistically significant decrease of ALT, AST, and GGT in both lanifibranor groups by week 4 Statistically significant increase in HDL-C at week 4 Statistically significant decrease in triglycerides at week 14 No change in LDL-C Statistically significant decrease of HbA_{1c} Beneficial metabolic profile and well tolerated  <p><small>Data are mean \pm SD or n (%). By using SAF Activity score 3 as inclusion criterion rather than NAS 3, NATIVE selected a higher percentage of patients with severely active steatohepatitis associated with advanced fibrosis (although not a priori criterion for fibrosis criterion was met). HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; HbA_{1c}, glycosylated hemoglobin. Parnique SM, et al. <i>ASGLO TLMOR 2020</i>. Abstract 12. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Hier sehen Sie bei der Histologie eine signifikante Verbesserung hinsichtlich der Rückbildung von NASH ohne Verschlechterung der Fibrose, eine Verbesserung der Fibrose um einen Grad oder eine Rückbildung der NASH und eine Verbesserung der Fibrose, wie auch unter der höheren Dosis von Lanifibranor beobachtbar, bei nur 1200 mg täglich.</p> <p>Es gibt einige echte potenzielle Zukunftschancen für die Entwicklung dieses Wirkstoffs. Außerdem wurde ein günstiges Stoffwechselprofil für diesen Wirkstoff beobachtet, der auch gut verträglich war.</p>																									

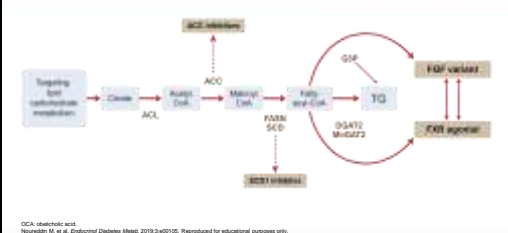
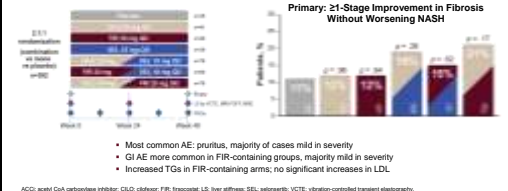
Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH

<p>32</p>	<p>Phase 2b NATIVE Study</p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Mean SSE (S.E.) vs. Placebo</th> <th>Lanifibranor 800 mg</th> <th>Lanifibranor 1200 mg</th> <th>Lanifibranor Pooled</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ApoB/ApoA1</td> <td>-0.09 ± 0.02 (.001)</td> <td>-0.07 ± 0.02 (.01)</td> <td>-0.08 ± 0.01 (.001)</td> <td>0.01 ± 0.02</td> </tr> <tr> <td>hs-CRP mg/L</td> <td>-2.01 ± 0.50 (.02)</td> <td>-1.00 ± 0.52 (.31)</td> <td>-1.53 ± 0.36 (.003)</td> <td>-0.23 ± 0.55</td> </tr> <tr> <td>MACK-3</td> <td>-0.32 ± 0.03 (<.001)</td> <td>-0.28 ± 0.03 (<.001)</td> <td>-0.30 ± 0.02 (<.001)</td> <td>-0.01 ± 0.03</td> </tr> <tr> <td>TIMP-1/MMP-2</td> <td>-0.79 ± 0.10 (<.001)</td> <td>-0.88 ± 0.10 (<.001)</td> <td>-0.83 ± 0.07 (<.001)</td> <td>-0.07 ± 0.11</td> </tr> </tbody> </table>	Mean SSE (S.E.) vs. Placebo	Lanifibranor 800 mg	Lanifibranor 1200 mg	Lanifibranor Pooled	Placebo	ApoB/ApoA1	-0.09 ± 0.02 (.001)	-0.07 ± 0.02 (.01)	-0.08 ± 0.01 (.001)	0.01 ± 0.02	hs-CRP mg/L	-2.01 ± 0.50 (.02)	-1.00 ± 0.52 (.31)	-1.53 ± 0.36 (.003)	-0.23 ± 0.55	MACK-3	-0.32 ± 0.03 (<.001)	-0.28 ± 0.03 (<.001)	-0.30 ± 0.02 (<.001)	-0.01 ± 0.03	TIMP-1/MMP-2	-0.79 ± 0.10 (<.001)	-0.88 ± 0.10 (<.001)	-0.83 ± 0.07 (<.001)	-0.07 ± 0.11	<p>Eine weitere Subanalyse desselben Wirkstoffs für eine Subgruppe vor wenigen Wochen untersuchte Patienten mit F2 und F3. Sieht man sich die Fibrosemarker an, sind das die Serummarker für Fibrose und einige Stoffwechselfparameter, ApoB und ApoA1. Lanifibranor führte verglichen mit Placebo, wie hier erkennbar, zu einer signifikanten Besserung dieser Stoffwechsel- und Fibroseprofile.</p>
Mean SSE (S.E.) vs. Placebo	Lanifibranor 800 mg	Lanifibranor 1200 mg	Lanifibranor Pooled	Placebo																							
ApoB/ApoA1	-0.09 ± 0.02 (.001)	-0.07 ± 0.02 (.01)	-0.08 ± 0.01 (.001)	0.01 ± 0.02																							
hs-CRP mg/L	-2.01 ± 0.50 (.02)	-1.00 ± 0.52 (.31)	-1.53 ± 0.36 (.003)	-0.23 ± 0.55																							
MACK-3	-0.32 ± 0.03 (<.001)	-0.28 ± 0.03 (<.001)	-0.30 ± 0.02 (<.001)	-0.01 ± 0.03																							
TIMP-1/MMP-2	-0.79 ± 0.10 (<.001)	-0.88 ± 0.10 (<.001)	-0.83 ± 0.07 (<.001)	-0.07 ± 0.11																							
<p>33</p>	<p>Aldafermin (NGM282) in NASH</p> <ul style="list-style-type: none"> Aldafermin – FGF19 analog 78 patients randomized 2:1 aldafermin 1 mg subcutaneous daily vs placebo 1-mg aldafermin for 24 weeks led to significant reduction in LFC vs placebo Clinically significant improvements in histologic endpoints were noted 	<p>Eine weitere Wirkstofffamilie ist Aldafermin, ein FGF19-Analogon. An dieser Studie nahmen 78 NASH-Patienten teil. Sie wurden 2:1 auf Aldafermin (1 mg subkutan täglich) oder Placebo randomisiert. Und 1 mg für 24 Wochen reduzierte den Leberfettanteil deutlich.</p> <p>Hier sehen Sie das Placebo und natürlich die 66 % mit Wirkstoff. Bei einer Subgruppe dieser Patienten kam es zudem zu einer gewissen Besserung der Fibrose und einer NASH-Rückbildung.</p>																									
<p>34</p>	<p>Aldafermin (NGM282) in NASH (cont)</p>  <p>Safety:</p> <ul style="list-style-type: none"> No increase in GI AEs No increase in pruritus (4% aldafermin vs 8% placebo) Generally well tolerated and appears to be safe up to 24 weeks 	<p>Auch die Leberenzyme besserten sich, ebenso wie PRO-C3, ein Fibrosemarker für das Aldafermin-Behandlungsschema. Unerwünschte Magen-Darm-Ereignisse nahmen nicht zu. Es wurde keine wesentliche Zunahme von Juckreiz verzeichnet. Also allgemein gut verträglich, mit diesem Behandlungsschema bis 24 Wochen.</p>																									

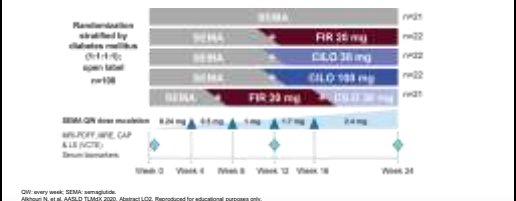
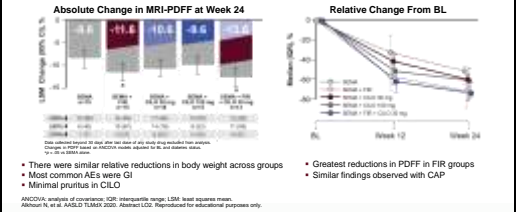
Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH

<p>35</p>	<p>GLP-1a in NASH</p>  <p>GLP-1a Liraglutide Semaglutide Tirzepatide Danuglipron</p> <p>BRAIN • Appetit • Sättigung • Präferenz für fettreiche Nahrung</p> <p>ADIPOSE TISSUE • Lipolyse • Lipidoxidation • Lipidtransport • Lipidakkumulation</p> <p>PANCREAS • Insulinsekretion • Glukagonsekretion • Glukagonresistenz</p> <p>GI TRACT • Magenentleerung • Sättigung • Präferenz für fettreiche Nahrung</p> <p><small>FFA, free fatty acid; Ghazizadeh N, et al. <i>Cureus</i>. 2021;13:e15141. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Schließlich möchte ich Sie an dieser Stelle an den Wirkmechanismus des GLP-1-Medikaments erinnern. Es gibt eine Reihe verschiedener Mechanismen in Verbindung mit vermindertem Appetit und höherem Sättigungsgefühl, die vermutlich eher sensorisch beeinflusst sind. Das hat Folgen für das Fettgewebe, da sich die insulinresistente Lipolyse bessert. Wahrscheinlich hat dies Folgen für die Leber durch reduzierte De-novo-Lipogenese. Und auch auf den Magen-Darm-Trakt, d. h. reduzierte Magenentleerung, Fette aus der Nahrung usw.</p> <p>Es gibt eine Vielzahl von Mechanismen, die GLP-1-Agonisten beeinflussen können.</p>																				
<p>36</p>	<p>Phase 2 Study: Semaglutide in NASH</p>  <p>Resolution of NASH With No Worsening of Liver Fibrosis (Primary Endpoint)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Patients, %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo (n=100)</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.2 mg (n=100)</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.4 mg (n=100)</td> <td>58</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 1.0 mg (n=100)</td> <td>63</td> </tr> </tbody> </table> <p>Improvement in Liver Fibrosis With No Worsening of NASH (Confirmatory Secondary Endpoint)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Patients, %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo (n=100)</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.2 mg (n=100)</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.4 mg (n=100)</td> <td>47</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 1.0 mg (n=100)</td> <td>50</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>AE are nausea, constipation, and vomiting. Serious AEs are nonevents. <i>New England Journal of Medicine</i>. 2022;386(11):1124. Reproduced for educational purposes only.</small></p> <p><small>N=302 patients; 62% with T2D</small></p>	Group	Patients, %	Placebo (n=100)	17	Semaglutide 0.2 mg (n=100)	48	Semaglutide 0.4 mg (n=100)	58	Semaglutide 1.0 mg (n=100)	63	Group	Patients, %	Placebo (n=100)	33	Semaglutide 0.2 mg (n=100)	48	Semaglutide 0.4 mg (n=100)	47	Semaglutide 1.0 mg (n=100)	50	<p>Diese Daten betreffen Semaglutid. Dies ist eine klinische Phase-II-Studie. Diese Daten wurden Anfang des Jahres im <i>New England Journal of Medicine</i> veröffentlicht. Es gab drei verschiedene Dosierungen von Semaglutid verglichen mit Placebo.</p> <p>Wie Sie sehen, traten bei Semaglutid in der Dosis 0,4 mg mit die meisten NASH-Rückbildungen auf, verglichen mit nur 17 % bei Patienten unter Placebo.</p> <p>Sieht man sich die Besserung der Leberfibrose an, war die Placeborate mit 33 % leider sehr hoch. Obwohl in den Semaglutid-Studienarmen also eine recht gute Fibrosebesserung vorlag, war dies aufgrund der sehr hohen Placebo-Rate statistisch nicht signifikant.</p> <p>Nun geht auch dieses Medikament in Phase 3.</p>
Group	Patients, %																					
Placebo (n=100)	17																					
Semaglutide 0.2 mg (n=100)	48																					
Semaglutide 0.4 mg (n=100)	58																					
Semaglutide 1.0 mg (n=100)	63																					
Group	Patients, %																					
Placebo (n=100)	33																					
Semaglutide 0.2 mg (n=100)	48																					
Semaglutide 0.4 mg (n=100)	47																					
Semaglutide 1.0 mg (n=100)	50																					

Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH

<p>37</p>	<p>New Regimens: Monotherapy Landscape in NASH</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Resolution of NASH without worsening fibrosis ▪ ≥1-stage improvements in fibrosis without worsening NASH <ul style="list-style-type: none"> — Efruxifermin — Lanifibranor — Aldafermin — Resmetirom — Seladelpar — Semaglutide — Obeticholic acid 	<p>Sieht man sich die Eigenschaften der NASH-Monotherapien an, sind zwei wichtige Endpunkte besonderes Gesprächsthema: NASH-Rückbildung ohne Verschlechterung der Fibrose und eine Verbesserung der Fibrose um einen Grad oder mehr ohne NASH-Verschlechterung. Hier sind einige Wirkstoffe aufgeführt, die als NASH-Therapien erwogen werden.</p>
<p>38</p>	<p>Targeting Lipid Carbohydrate Metabolism</p>  <p><small>OCA: obeticholic acid; Neumanis W, et al. Diabetes Care. 2019;32:1010. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Es gibt weitere Therapien, die auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel abzielen. Einige davon werden wir auf den nächsten Folien sehen. Dazu gehören u. a. natürlich die ACC-Inhibitoren. Ein Teil der Herausforderung ist die Komplexität der Krankheitsentstehung und ggf. die Möglichkeiten zur Kombination mehrerer unterschiedlicher Therapien.</p>
<p>39</p>	<p>New Regimens: Combinations in NASH</p> <p>Regimens With Cilofexor (FXRα), Firsocostat (ACC), and Semaglutide (GLP-1α)</p>  <ul style="list-style-type: none"> • Most common AE: pruritus, majority of cases mild in severity • GI AE more common in FIR-containing groups, majority mild in severity • Increased TGs in FIR-containing arms; no significant increases in LDL <p><small>ACC: acyl-CoA carboxylase inhibitor; CLO: cilofexor; FIR: firsocostat; U.S. liver stiffness: SLE; subgroups: VCTE: vibration-controlled transient elastography; Loomis R, et al. ENG. doi:10.1016/j.ame.2020.08.004. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Hier ein weiteres Kombinationsschema, eine Kollaboration von Gilead Sciences und Novo Nordisk. Das Schema umfasste einen FXR-Agonisten (Cilofexor) und einen ACC-Inhibitor (Firsocostat) sowie einen GLP-1-Agonisten (Semaglutid).</p> <p>Dies ist eine klinische Phase-II-Studie. Links sehen Sie das Behandlungsschema, also das Design der Studie. Der primäre Endpunkt der Studie war eine Verbesserung der Fibrose um einen Grad ohne Verschlechterung der NASH. Sieht man sich das an, zeigen eine Reihe dieser Schemata, v. a. mit dem ACC-Inhibitor Firsocostat, hier wahrscheinlich die höchste Wirksamkeit, insbesondere bei Kombination mit Cilofexor.</p>


Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH

		<p>Natürlich sind keine davon signifikant, und eine Überprüfung in einer Phase-III-Studie ist erforderlich. Eine klinische Phase-III-Studie läuft derzeit.</p>
<p>40</p>	<p>New Regimens: Combinations in NASH (cont)</p> <p>Regimens With Cilofexor (FXRα), Firsocostat (ACC), and Semaglutide (GLP-1α)</p> 	<p>Es gibt eine Subgruppenanalyse der gleichen Studie, die später vorgestellt wird.</p>
<p>41</p>	<p>New Regimens: Combinations in NASH (cont)</p> <p>Regimens With Cilofexor (FXRα), Firsocostat (ACC), and Semaglutide (GLP-1α)</p>  <ul style="list-style-type: none"> • There were similar relative reductions in body weight across groups • Most common AEs were GI • Minimal gain/loss in CLO • Greatest reductions in PDFF in FIR groups • Similar findings observed with CAP 	<p>Im Schema links sehen Sie die Lebersteifheit, die sich mit der Zeit verändert. Und man sieht erneut, dass sich die Lebersteifheit bei einigen dieser Schemata gegenüber Baseline deutlich verbessert hat.</p> <p>Der größte Rückgang der MRI-PDFF trat in der Firsocostat-Gruppe auf. Ähnliche Ergebnisse gab es bei Patienten mit CAP-Veränderungen, d. h. im FibroScan oder der MR-Elastografie. Dies ist ein kontrollierter Abschwächungsparameter.</p>

Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH

<p>42</p>	<p>New Regimens: Combinations in NASH (cont)</p> <p>ACCi ± DGAT2 inhibitor</p> <p>• 2 studies in patients with NFALD</p> <ul style="list-style-type: none"> – PF-05221304 (ACCi, elesacostat) daily dose escalation (2-50 mg) vs placebo for 16 weeks – PF-05221304 (ACCi, elesacostat) 15 mg twice daily + PF-06865571 (DGAT2 inhibitor, ervogastat) vs placebo for 6 weeks – Primary endpoint % change in liver fat <p><small>DGAT2: developmental orphanmeasures-2 Calle PA, et al. Nat Med 2017;13:1535-1546.</small></p>	<p>Ein weiteres Behandlungsschema hier ist ein ACC-Inhibitor und ein DGAT2-Inhibitor. Diese beiden Arzneimittel werden von Pfizer entwickelt. Zum einen haben wir hier eine 16-wöchige Monotherapie mit einem ACC-Inhibitor verglichen mit Placebo. Und dann eine Kombination aus einem ACC-Inhibitor und DGAT2 über 6 Wochen. Der primäre Endpunkt war die Veränderung des Leberfetts.</p>
<p>43</p>	<p>New Regimens: Combinations in NASH (cont)</p> <p>ACCi Without DGAT2i</p> <p>PF-05221304 ≥10 mg 50%-65% dose-dependent reductions in liver fat</p> <p><small>AE: 8% experienced dose-dependent elevations in serum TG; 4% of patient withdrew from treatment (n=305) Calle PA, et al. Nat Med 2017;13:1535-1546. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Sehen wir uns auf dieser Folie zuerst den ACC-Inhibitor ohne DGAT2 an. Die Messung der Lebersteifigkeit steht links und man sieht eine Abnahme, v. a. unter der höheren Dosis von 50 mg.</p> <p>Sieht man sich die Besserung des Leberfetts um 30 % oder mehr an, wirkte auch hier die höhere Dosis des Wirkstoffs signifikant besser als Placebo.</p>
<p>44</p>	<p>New Regimens: Combinations in NASH (cont)</p> <p>ACCi With DGAT2i</p> <p>PF-05221304 + PF-06865571 reduced liver fat by 45%</p> <p><small>AE: No discontinuation due (n=28) Calle PA, et al. Nat Med 2017;13:1535-1546. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Für die Kombination aus ACC-Inhibitor und DGAT2 steht hier erneut die Lebersteifigkeit links und die Fettreduzierung unter beiden rechts: Hier kann man sehen, dass die Wirkstoffschemata verglichen mit Placebo signifikant wirksamer sind.</p>

Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH

45	<p>New Regimens: Combinations in NASH (cont)</p> <p style="text-align: center;">ACCi ± DGAT2</p> <p style="text-align: center;">DGAT2 inhibitor mitigates adverse serum TG effect due to ACCi</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Fasting Serum TG</th> <th colspan="3">PF-05221304 (ACCi) Monotherapy Study</th> <th colspan="4">PF-05221304 (ACCi) + PF-06865571 (DGAT2) Study</th> </tr> <tr> <th>Placebo (n=61)</th> <th>PF-1304 QD 10 mg (n=62)</th> <th>PF-1304 QD 25 mg (n=58)</th> <th>PF-1304 QD 50 mg (n=61)</th> <th>Placebo (n=14)</th> <th>PF-1304 BID 15 mg (n=14)</th> <th>PF-0571 BID 300 mg (n=27)</th> <th>PF-1304 + PF-0571 BID 15 mg + 300 mg (n=26)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥400 mg/dL</td> <td>6 (10%)</td> <td>22 (36%)</td> <td>24 (41%)</td> <td>37 (61%)</td> <td>2 (14%)</td> <td>11 (38%)</td> <td>2 (7%)</td> <td>3 (12%)</td> </tr> <tr> <td>≥600 mg/dL</td> <td>2 (3%)</td> <td>11 (18%)</td> <td>11 (19%)</td> <td>20 (33%)</td> <td>1 (7%)</td> <td>4 (14%)</td> <td>1 (4%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>≥800 mg/dL</td> <td>1 (2%)</td> <td>5 (8%)</td> <td>6 (10%)</td> <td>12 (20%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>3 (10%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>BID: twice daily. Calle PA, et al. Nat Med 2021;17:1836-1848. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Fasting Serum TG	PF-05221304 (ACCi) Monotherapy Study			PF-05221304 (ACCi) + PF-06865571 (DGAT2) Study				Placebo (n=61)	PF-1304 QD 10 mg (n=62)	PF-1304 QD 25 mg (n=58)	PF-1304 QD 50 mg (n=61)	Placebo (n=14)	PF-1304 BID 15 mg (n=14)	PF-0571 BID 300 mg (n=27)	PF-1304 + PF-0571 BID 15 mg + 300 mg (n=26)	≥400 mg/dL	6 (10%)	22 (36%)	24 (41%)	37 (61%)	2 (14%)	11 (38%)	2 (7%)	3 (12%)	≥600 mg/dL	2 (3%)	11 (18%)	11 (19%)	20 (33%)	1 (7%)	4 (14%)	1 (4%)	0 (0%)	≥800 mg/dL	1 (2%)	5 (8%)	6 (10%)	12 (20%)	0 (0%)	3 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	<p>Natürlich darf man auf keinen Fall vergessen, dass bei der Monotherapie ein Anstieg der Nüchtern-Serumtriglyzeride um mehr als 400, 600 bzw. 800 mg auftritt. Das Problem wird gelöst, indem DGAT2 in den rechten Studienarm aufgenommen wird.</p> <p>Der ACC-Inhibitor als Monotherapie könnte problematische Triglyzerid-Nebenwirkungen haben, was jedoch durch die zusätzliche Aufnahme von DGAT2 behoben werden kann.</p> <p>Dies ist die Monotherapie. Im Wesentlichen ist dies die Kombination mit signifikanter Verbesserung. Und selbst unter der höheren DGAT2-Dosis lässt sich der Anstieg der Nüchtern-Serumtriglyzeride fast vollständig beheben.</p>
Fasting Serum TG	PF-05221304 (ACCi) Monotherapy Study			PF-05221304 (ACCi) + PF-06865571 (DGAT2) Study																																									
	Placebo (n=61)	PF-1304 QD 10 mg (n=62)	PF-1304 QD 25 mg (n=58)	PF-1304 QD 50 mg (n=61)	Placebo (n=14)	PF-1304 BID 15 mg (n=14)	PF-0571 BID 300 mg (n=27)	PF-1304 + PF-0571 BID 15 mg + 300 mg (n=26)																																					
≥400 mg/dL	6 (10%)	22 (36%)	24 (41%)	37 (61%)	2 (14%)	11 (38%)	2 (7%)	3 (12%)																																					
≥600 mg/dL	2 (3%)	11 (18%)	11 (19%)	20 (33%)	1 (7%)	4 (14%)	1 (4%)	0 (0%)																																					
≥800 mg/dL	1 (2%)	5 (8%)	6 (10%)	12 (20%)	0 (0%)	3 (10%)	0 (0%)	0 (0%)																																					
46	<p>Emerging Targeted Strategies to Mitigate Disease Progression in NAFLD/NASH</p> <p>Summary</p> <ul style="list-style-type: none"> NASH and its global burden are growing NASH is a part of multisystemic disease Stage of fibrosis is important predictor of long-term outcomes Lifestyle modification should be carried out by a multidisciplinary team Few pharmacologic options are currently available to treat NASH A large number of new agents are being developed 	<p>Lassen Sie mich die Behandlung der nicht-alkoholischen Steatohepatitis kurz zusammenfassen.</p> <p>Wie auf meinen ersten Folien gezeigt, nehmen NASH und die weltweite Belastung dadurch allgemein zu.</p> <p>Wichtig ist, dass NASH Teil einer multisystemischen Erkrankung ist.</p> <p>Ich habe die Daten zwar nicht gezeigt, aber es gibt viele Hinweise, dass der Fibrosegrad der wichtigste Prädiktor für das langfristige Ergebnis ist.</p> <p>Eine Lebensstilmodifikation sollte in jedem Fall unbedingt empfohlen werden. Das sollte von einem multidisziplinären Team gemacht werden. Wichtig ist, dass eine Gewichtsabnahme und ihre Beibehaltung schwer zu erreichen sind, aber es sollte in jedem Fall probiert werden.</p> <p>Derzeit gibt es nur wenige medikamentöse Behandlungsoptionen für NASH.</p> <p>Eine große Zahl klinischer Studien ist verfügbar.</p> <p>Unseren Empfehlungen zufolge sollte die NASH-Behandlung im Kontext von Behandlungspfaden erfolgen – nicht nur mit einem Hepathologen und Gastroenterologen, sondern auch dem Hausarzt,</p>																																											

Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH

		<p>einem Diabetologen, einem Sportmediziner und einem Ernährungsspezialisten.</p> <p>Damit komme ich zum Ende. Vielen Dank nochmals für Ihre Aufmerksamkeit.</p>
--	--	--