DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 58, S. 20; Ausgabe 03 / 2024

Neuer Therapieansatz bei „NASH“ mit Fibrose [CME]

Die nicht durch Alkohol induzierte Steatohepatitis (**N**on**A**lcoholic **S**teato**H**epatitis = NASH), auch unter den Bezeichnungen MASH (**M**etabolic dysfunction-**A**ssociated **S**teato**H**epatitis) sowie MASLD (**M**etabolic dysfunction-**A**ssociated **S**teatotic **L**iver **D**isease bekannt [1], ist eine progressive, fibrosierende Lebererkrankung, die zu einem erheblichen Organschaden führen kann [2], [3], [4].

Der Erkrankung wurde früher – obwohl ein häufiger Befund in der niedergelassenen Praxis – nur ein geringer Krankheitswert zugemessen [5]. Selbst wenn sich sonographisch das Bild einer Fettleber zeigte, wurde meist kein Handlungsbedarf gesehen [5]. Schon in den 1980er-Jahren wurde die NASH als eigenständige Krankheit beschrieben und die Assoziation mit Diabetes und Übergewicht erkannt [5]. Bei Autopsien fand sich die NASH bei 19% adipöser und nur bei 3% schlanker Menschen [5]. Die weltweite Prävalenz wird heute auf 4-6% geschätzt mit deutlich höherem Vorkommen in westlichen Ländern [6], [7], [8]. So sind ca. 7-9% der westlichen Bevölkerung betroffen, in Japan hingegen nur 1-2%. Ist die NASH bis zu einer Leberfibrose Stadium F2 oder F3 (Stadien F0 bis F4; F0 = keine Fibrose, F4 = Leberzirrhose) fortgeschritten, sind schwerwiegende gesundheitliche Schäden zu erwarten, insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [9], [10], [11], [12], [13]. Die Stadien F3 und F4 waren in einer prospektiven Studie mit erhöhter Letalität assoziiert [13].

Die Therapie war bisher auf Gewichtsreduktion, verstärkte körperliche Aktivität und Behandlung des Diabetes mellitus (wenn vorhanden) beschränkt. Diese Maßnahmen reichen häufig nicht aus, um die NASH ausreichend zu bessern, sollten aber weiterhin beibehalten werden. Bisher gibt es keine zugelassene spezifische Arzneimitteltherapie für die NASH.

Resmetirom ist ein oraler, auf die Leberzellen gerichteter Thyroid-Hormon-Rezeptor-beta (THR-beta)-selektiver Agonist [14], [15]. Bei der NASH ist die THR-beta-Funktion in der Leber gestört, was zu einer Reduktion mitochondrialer Funktionen (beta-Oxidation von Fettsäuren) und damit verbundener Entwicklung einer Leberfibrose führt. Daten aus Phase-II- und –III-Studien unterstützen die Annahme, dass Resmetirom bei Erwachsenen mit NASH wirksam sein könnte und auch sicher ist [16], [17], [18], [19].

MAESTRO-NASH ist eine laufende Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Resmetirom bei erwachsenen Patienten mit NASH untersucht. Erste Ergebnisse wurden nun im N. Engl. J. Med. veröffentlicht [20].

Methodik: Die randomisierte, plazebokontrollierte, doppelblinde Studie wird seit 2019 an 245 Zentren in 15 Ländern unter der Organisation des Herstellers Madrigal Pharmaceuticals durchgeführt. Zum Zeitpunkt dieser Auswertung konnten 966 (1.050 waren eingeschlossen) Patienten berücksichtigt werden. Für eine Zahl von 780 Patienten war eine ausreichende statistische „Power“ von 90% berechnet worden. Alle Patienten hatten eine bioptisch gesicherte NASH mit einem Fibrosegrad F1B,

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

F2 oder F3. Die histologische Untersuchung ist der diagnostische „Goldstandard“ und zusammen mit der Fibroscan-Methode (nicht-invasiv) verlässlich, den Fibrosegrad zu erfassen. Die Patienten (Alter ≥ 18 Jahre) wurden 1:1:1 randomisiert. Eine Gruppe erhielt 80 mg/d Resmetirom, die zweite 100 mg/d und die Kontroll-Gruppe Plazebo. Alle Patienten mussten den Versuch einer Gewichtsreduktion mehrere Monate vor Eintritt in die Studie abgeschlossen haben, und das Gewicht sollte während 3 Monaten zuvor etwa konstant geblieben sein, d.h. < 5% Änderung. Patienten mit Diabetes mellitus mussten während mindestens 6 Monaten vor Beginn der Studie gut mit ihrem Blutzucker eingestellt sein. Ein großer Teil der eingeschlossenen Patienten hatten Diabetes Typ 2.

Ausschlusskriterien waren: Alkoholkonsum > 20 g/d bei Frauen bzw. > 30 g/d bei Männern, ein HbA1C > 9% im Verlauf zum initialen „Screening“ sowie andere chronische Lebererkrankungen.

Als Gesamtdauer der Studie sind 54 Monate geplant. Die Ergebnisse dieser Studie sind eine Zwischenauswertung nach 52 Wochen. Auswertungszeitpunkte und Endpunkte waren vor Beginn der Studie festgelegt worden.

Die zwei Endpunkte dieser Auswertung nach Woche 52 waren ein Rückgang der histopathologischen Veränderungen der Leberzellen sowie der Entzündungszeichen („hepatocellular ballooning score of 0, and lobular inflammation score of 0 or 1“) sowie eine Abnahme um mindestens 2 Punkte in einem speziellen NASH-Aktivitäts-Score (von 0 bis 8; je höher, desto schwerwiegender). Bei beiden Endpunkten wurden also einerseits die pathologischen Veränderungen der Leberzellen selbst und andererseits der Grad der Fibrosierung eingestuft. Der sekundäre Endpunkt war die prozentuale Senkung des LDL-Cholesterin-Werts nach 24 Wochen. Nebenwirkungen wurden erfasst.

Ergebnisse: Insgesamt gingen 966 Patienten in die Auswertung ein: 322 der 80 mg-Resmetirom-Gruppe, 323 der 100 mg-Resmetirom-Gruppe und 321 der Plazebo-Gruppe. Eine Normalisierung der pathologischen hepatozellulären Veränderungen ohne Fortschreiten der Fibrose wurde bei 25,9% der Patienten in der 80 mg-Resmetirom-Gruppe und bei 29,9% in der 100 mg-Resmetirom-Gruppe erreicht; in der Plazebo-Gruppe waren es 9,7% ($p < 0,001$). Eine Abnahme der Fibrose um mindestens 1 Grad fand sich bei 24,2% der Patienten mit 80 mg Resmetirom und bei 25,9% mit 100 mg Resmetirom, verglichen mit 14,2% mit Plazebo ($p < 0,001$). Die prozentualen Änderungen des LDL-Cholesterin-Werts im Vergleich zum Ausgangswert in Woche 24 waren -13,6% mit 80 mg Resmetirom und -16,3% mit 100 mg Resmetirom versus -0,1% mit Plazebo ($p < 0,001$).

Diarrhö und Übelkeit waren häufiger in den Resmetirom-Gruppen als in der Plazebo-Gruppe. Schwerwiegende Ereignisse waren in allen Gruppen in etwa gleich: 10,9% unter 80 mg Resmetirom, 12,7% unter 100 mg Resmetirom und 11,5% unter Plazebo. Hinweise auf Schädigungen der Leber durch Resmetirom wurden in der Studie nicht gefunden.

Von den Patienten in der 100 mg Resmetirom-Gruppe beendeten mehr als in den anderen beiden Gruppen die Therapie vorzeitig: 6,8% unter 100 mg Resmetirom versus 1,8% unter 80 mg und 2,2% unter Plazebo.

Im Editorial zu dem Artikel wird von einem Fortschritt in der Behandlung der NASH gesprochen [21]. Der Autor gibt zu bedenken, dass, obwohl in dieser Studie Resmetirom keine Probleme hinsichtlich der

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Sicherheit zeigte, weiterhin darauf geachtet werden sollte, ob durch eine mögliche hormonelle Interaktion Nebenwirkungen an der Schilddrüse oder den Gonaden auftreten [21].

Fazit

Erste Ergebnisse aus den MAESTRO-Studien weisen darauf hin, dass Resmetirom ein möglicher Fortschritt in der Pharmakotherapie der nicht durch Alkohol induzierten Steatohepatitis (NASH) ist. Es müssen aber weitere Auswertungen der laufenden Studien abgewartet werden, um Langzeiteffektivität und -sicherheit dieses neuen Wirkstoffs besser beurteilen zu können.

Literatur

1. Rinella, M.E., et al.: Hepatology 2023, 78, 1966. (Link zur Quelle)
2. Chalasani, N., et al.: Hepatology 2018, 67, 328. (Link zur Quelle)
3. Rinella, M.E., et al.: Hepatology 2023, 77, 1797. (Link zur Quelle)
4. Loomba, R., et al.: Cell 2021, 184, 2537. (Link zur Quelle)
5. Vetter, Ch.: Dtsch. Arztebl. 2000, 97, A-3118 / B-2646 / C-2452. (Link zur Quelle)
6. Estes, C., et al.: Hepatology 2018, 67, 123. (Link zur Quelle)
7. Schattenberg, J.M., et al.: Liver Int. 2021, 41, 1227. (Link zur Quelle)
8. Younossi, Z.M., et al.: Hepatology 2016, 64, 1577. (Link zur Quelle)
9. Dulai, P.S., et al.: Hepatology 2017, 65, 1557. (Link zur Quelle)
10. Angulo, P., et al.: Gastroenterology 2015, 149, 389. (Link zur Quelle)
11. Huang, D.Q., et al.: Gastroenterology 2023, 165, 463. (Link zur Quelle)
12. Targher, G., et al.: Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2021, 6, 578. (Link zur Quelle)
13. Sanyal, A.J., et al. (NASH Clinical Research network): N. Engl. J. Med. 2021, 385, 1559. (Link zur Quelle)
14. Kelly, M.J., et al.: J. Med. Chem. 2014, 57, 3912. (Link zur Quelle)
15. Harrison, S.A., et al. (MAESTRO = A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MGL-3196 (Resmetirom) in Patients With NASH and Fibrosis): Aliment. Pharmacol. Ther. 2024, 59, 51. (Link zur Quelle)
16. Taub, R., et al.: Atherosclerosis 2013, 230, 373. (Link zur Quelle)
17. Harrison, S.A., et al.: Nat. Med. 2023, 29, 2919. (Link zur Quelle)
18. Harrison, S.A., et al.: Lancet 2019, 394, 2012. (Link zur Quelle)
19. Harrison, S.A., et al.: Hepatol. Commun. 2021, 5, 573. (Link zur Quelle)
20. Harrison, S.A., et al. (MAESTRO-NASH = A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MGL-3196 (Resmetirom) in Patients With NASH and Fibrosis): N. Engl. J. Med. 2024, 390, 497. (Link zur Quelle)
21. Cusi, K.: N. Engl. J. Med. 2024, 390, 559. (Link zur Quelle)

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.