

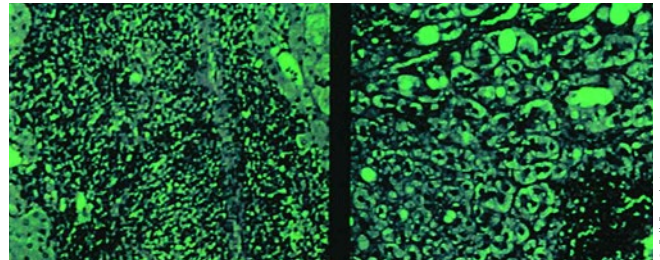
Cholestatische Lebererkrankungen PBC und PSC: Neue Medikamente mit positiven Studienergebnissen

Beim Liver-Meeting wurden neue Studienergebnisse bei cholestatischen Lebererkrankungen vorgestellt. Der PPAR-delta-Agonist Seladelpar zeigte eine gute Wirksamkeit bei UDCA-refraktärer primär biliärer Cholangitis, Obeticholsäure bei primär sklerosierender Cholangitis.

Bei den cholestatischen Lebererkrankungen gibt es in jüngster Zeit therapeutische Fortschritte zu vermelden. Lange war Urso-desoxycholsäure (UDCA) die einzige Behandlung, die bei der primären biliären Cholangitis (PBC; Frauen: Männer 9: 1; Alter 35 bis 60; Labor: AP, gammaGT; AMA-Antikörper) eine Prognoseverbesserung versprach. Für Non-Responder steht seit kurzem der FXR-Rezeptoragonist Obeticholsäure zur Verfügung.

Die BEZURSO-Studie mit Bezafibrat bei PBC

Beim EASL-Kongress im Frühjahr 2017 deuteten auch PPAR-alpha-Rezeptoragonisten therapeutisches Potenzial in der Zweitlinientherapie an. In der doppelblinden BEZURSO-Studie war bei 92 Patienten, die auf UDCA nicht ausreichend ansprachen, Bezafibrat (400 mg/Tag) versus Placebo als Add-on zu UDCA untersucht worden [Corpechot C et al. J Hepatology



Histologie bei primär binärer Zirrhose (PBC).

2017;66(1):89]. Die Behandlung verbesserte biochemische Parameter (AP-Abfall um 60 %, Bilirubin-Abfall um 14 %, Gamma-GT-Verbesserung um 45 % vs. Placebo). Auch der Juckreiz nahm ab, ebenso die Lebersteifigkeit.

Phase-II-Studie mit Seladelpar bei PBC

Beim AASLD-Kongress 2017 wurden Daten einer Phase-II-Studie mit dem PPAR-delta-Agonisten Seladelpar der Firma Cymabay Therapeutics vorgestellt. Das Medikament hatte in früheren Studien in Dosierungen von 50 mg respektive 200 mg/Tag bereits eine starke anticholestatische Wirksamkeit demonstriert, dabei aber zu einer Transaminasenerhöhung geführt. Nun wurden Dosierungen von 5 mg und 10 mg/Tag bei PBC-Patienten untersucht, die auf UDCA nicht ausreichend ansprachen. Eine Interimsanalyse nach zwölfwöchiger Therapie ergab, dass diese Dosierungen die Transaminasen nicht erhöhten, aber die alkalische Phosphatase (AP) von 356 respektive 260 U/L um 146 U/L (39 %) respektive 107 U/L (46 %) senkten. Gleichzeitig reduzierten sich die Werte ALT, LDL und hsCRP, ohne dass zusätzlicher Juckreiz auftrat. Die Studie wurde von Dr. Gideon Hirschfeld von der Universität in Birmingham vorgestellt. Eine weitere Studie bei PBC-Patienten mit Rituximab [Khanna et al., Abstract 72] zeigte keine überzeugenden Ergebnisse.

Die AESOP-Studie mit Obeticholsäure bei PSC

Für die primär sklerosierende Cholangitis (PSC; Männer: Frauen 2: 1, Alter 20 bis 45, Assoziation mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung [68 %] und mit cholangiozellulärem [7 %] oder kolorektalem [3 %] Karzinom) gibt es bisher keine empfohlene Standardtherapie. UDCA wird dennoch häufig eingesetzt.

Beim AASLD 2017 wurde eine doppelblinde Phase-II-Studie mit Obeticholsäure als Late-Breaker vorgestellt [AESOP-Trial, Kowdley KV et al., AASLD LB-2], bei der zwei Dosisesskalationen des FXR-Agonisten (jeweils nach zwölf Wochen von 1,5 mg auf 3 mg/Tag und von 5 mg auf 10 mg/Tag) über 24 Wochen bei 76 Patienten untersucht wurden. Beide Dosierungen erzielten gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Reduktion der AP (je -22 % vs. +1 %). Die Wirksamkeit war stärker ausgeprägt bei Patienten, die nicht zusätzlich UDCA erhielten. Die 10-mg-Dosis verursachte jedoch Juckreiz bei vielen Patienten, sodass die Dosierung von 5 mg/Tag optimal erscheint. Dr. med. Dirk Einecke

Elektiver Eingriff bei Leberzirrhose: Thrombopoietin-Rezeptoragonisten erübrigen Plättchenkonzentrate

Zwei beim Liver Meeting 2017 vorgestellte Phase-III-Studien zeigen, dass es mit neuen Thrombopoietin-Rezeptoragonisten bei Zirrhosepatienten gelingt, die Thrombozytenzahl soweit zu erhöhen, dass elektive chirurgische Eingriffe durchgeführt werden können.

Patienten mit chronischen Lebererkrankungen leiden häufig unter schweren Thrombozytopenien. Wenn invasive Eingriffe erforderlich sind, werden bisher häufig Thrombozytenkonzentrate verabreicht. Dieses Vorgehen birgt jedoch auch Risiken und Nebenwirkungen.

Bei den beiden Substanzen handelt es sich um das Lusutrombopag (Shionogi) und das Avatrombopag (Dova Pharmaceuticals). Lusutrombopag ist mit Placebo bei 215 Patienten verglichen worden. Bei den Eingriffen handelte es sich mehrheitlich um Endoskopien, Varizenverödungen, transarterielle Chemoembolisationen, Zahnextraktionen oder Leberbiopsien. Die Therapie wurde sieben Tage in einer Dosis von 3 mg/Tag verabreicht. Die Thrombozytenzahlen stiegen dadurch von zirka 40 x 10⁹/L auf knapp 80 x 10⁹/L an, mit Plateau an Tag 9 bis 11 nach Therapiebeginn. Bis Tag 19 blieben die Thrombozytenwerte über 50 x 10⁹/L. Dadurch ließ sich der Prozentsatz der Patienten, die Thrombozytenkonzentrate benötigten, von 65 % auf 29 % (ITT, PP: 72 % vs. 20 %) reduzieren. Thrombosen wurden nicht beobachtet.

Avatrombopag wurde in den parallelen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 untersucht. Auch hier wurden alle primären Endpunkte erreicht. Der Prozentsatz der Patienten, die ohne Transfusionen auskamen, stieg bei Patienten mit ausgangs niedrigen Plättchenzahlen von zirka 30 % auf knapp 70 % und bei Patienten mit ausgangs 40 – 50 x 10⁹/L Plättchen von 35 % auf knapp 90 %.

Dr. med. Dirk Einecke

The Liver-Meeting 2017, AASLD-Kongress, 20. – 24.10.2017, Washington

The Liver-Meeting 2017, AASLD-Kongress, 20. – 24.10.2017, Washington