Und anderswo …?

Antoine de Torrenté

Nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH): neue Behandlung?

Fragestellung

NASH ist eine schwere Lebererkrankung mit weltweit steigender Prävalenz. 15–20% der Patienten (Pat.) entwickeln eine Leberzirrhose. Adipositas, Insulinresistenz und Diabetes tragen mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit zur Pathogenese bei. Leider gelingt nur wenigen Pat. eine Lebensstiländerung (vor allem Gewichtsabnahme), die sich günstig auf den Krankheitsverlauf auswirken kann. Lipophile Gallensäuren fungieren durch die Aktivierung des Farnesoid-X-Rezeptors (der zur Familie der nukleären Superrezeptoren gehört, welche den Gallensäuren-, Cholesterin-, Triglyceride-[Senkung] und Glukose-SW beeinflussen) als wichtige Modulatoren für den Stoffwechsel und die Insulinsensitivität. Obeticholsäure, ein synthetisches Gallensalz, ist ein starker Farnesoid-X-Rezeptor-Agonist mit deutlich stärkerer Wirkung als natürliche Gallensäuren. Wie wirksam ist sie bei Pat. mit durch Leberbiopsie bestätigter NASH?

Methode

In der FLINT-Studie (Farnesoid X receptor Ligand obeticholic acid in NASH Treatment), einer randomisierten 72-wöchigen, in 8 Zentren in den USA durchgeführten Studie, wurde die Wirkung von Obeticholsäure gegenüber Plazebo untersucht. Die eingeschlossenen Pat. waren >18 Jahre alt und an NASH oder Borderline-NASH erkrankt, die 90 Tage vor Studieneinschluss durch eine Leberbiopsie nachgewiesen worden war. Pat. mit Leberzirrhose wurden ausgeschlossen. 141 Probanden erhielten 25 mg Obeticholsäure und 142 Plazebo. Die Kontrollen fanden in Woche 2, 4, 12 und danach alle 12 Wochen bis Woche 72 statt. Die 1. Biopsie wurde in den jeweiligen Zentren von auf NASH spezialisierten Pathologen ausgewertet. Die 2. Biopsie wurde von einem Pathologenteam gemeinsam in einem einzigen Zentrum durchgeführt und ausgewertet. Primärer Endpunkt war eine Verbesserung der Leberhistologie um mind. zwei Punkte laut validiertem Score (Steatose 0–3 Punkte, lobuläre Enzüngund 0–3 Punkte, hepatozelluläre Ballonierung 0–2 Punkte) und keine Verschlechterung der Fibrose.

Resultate

Um eine zweite Biopsie zu vermeiden, hat ein Ausschuss die Wiederholung als unnötig eingestuft, wenn diese bereits bei 50% der Pat. erfolgt war. Von den 141 Pat. der Obeticholsäure-Gr. wurden 102 und von der Plazebo-Gr. 98 am Behandlungsende einer zweiten Biopsie unterzogen. Bei 45% der Pat. der Obeticholsäure-Gr. hatte sich der Score signifikant um mindestens 2 Punkte verbessert, gegenüber 21% unter Plazebo (RR 1,9, p <0,0002). Zudem kam es in der Obeticholsäure-Gr. zu einer signifikanten Verbesserung der ALAT-, ASAT-, γ-GT-Werte sowie der alkalischen Phosphatase. 10% der Pat. unter Obeticholsäure gaben an, unter leichtem bis starkem Juckreiz zu leiden. In der Obeticholsäure-Gr. wurde eine leichte Erhöhung des Gesamtcholesterin- sowie des LDL-Cholesterinwerts festgestellt.

Probleme

Leider wurden die ersten Biopsien nicht wie die zweiten in einem einzigen Zentrum von speziell für die Studie eingesetzten Pathologen ausgewertet.

Kommentar

Obeticholsäure ist wie Pioglitazon und Vitamin E eine wirksame Behandlung bei NASH. Die vollständige Ausheilung der Hepatitis verfehlte in der FLINT-Studie die Signifikanzschwelle knapp (p = 0,08), was jedoch eventuell dadurch bedingt war, dass bei ca. 30 Patienten pro Gruppe keine zweite Biopsie durchgeführt wurde. Anscheinend ist Obeticholsäure eine zusätzliche Waffe zur Behandlung von NASH, die eine häufige Indikation für Lebertransplantationen darstellt und deren Prävalenz beständig zunimmt. Derzeit werden weitere Studien mit anderen Wirkstoffen, insbesondere antifibrotischen Medikamenten, durchgeführt. Ebenfalls hervorzuheben ist, dass der durchschnittliche BMI der Probanden 35 betrug …

Neuschwander BA, et al. Lancet. 2015;385:956.

Verringert Fitness das Krebsrisiko?

Fast 14 000 Männer unterzogen sich mit etwa 50 Jahren einem Fitnesstest (auf dem Laufband). Aufgrund der Erfassung in einer Datenbank konnte festgestellt werden, dass von diesen im Alter von 65 Jahren 1300 an Prostatakrebs, 200 an Lungenkrebs und 180 an einem Kolorektalkarzinom litten. Die «fittesten» Männer wiesen 50% weniger Kolorektal- und Lungenkarzinome auf als die mit der geringsten Fitness. Auf Prostatakrebs waren keine positiven Auswirkungen feststellbar. Auch die kardiovaskuläre Sterblichkeit war bei den sportlichen Männern signifikant geringer. Bezüglich der Lungenkrebsrate ist zu vermuten, dass die fittesten Männer auch am wenigsten rauchen …

Physician's First Watch. 2015; March 27.

Hormonbehandlung in der Menopause: Ovarialkarzinom?

Das Ergebnis einer Metaanalyse prospektiver Studien zu den Auswirkungen von Hormonbehandlungen in der Menopause ist ziemlich beunruhigend. Während des mindestens vierjährigen Follow-up betrug das relative Risiko behandelter Patientinnen für ein Ovarialkarzinom 1,37, auch wenn die Behandlungsdauer unter 5 Jahren lag. Dies bedeutet einen zusätzlichen Todesfall pro 1700 behandelte Frauen. Zwar ist dies wenig, aber was, wenn gerade Ihre Ehefrau betroffen ist? …

Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Lancet. 2015; February 12.

Bluthochdruckbehandlung bei Patienten mit KHK

Die amerikanischen Fachgesellschaften für Kardiologie (AHA, ACC) und Hypertonie haben einen 37-seitigen «Wälzer» zum o.g. Thema herausgegeben (den wahrscheinlich die wenigsten Ärzte lesen werden …). Fazit: Bei Patienten mit bestätigter KHK bleibt der Zielwert <140/90 mm Hg. Bei denen, die bereits ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten haben, scheint ein Wert von <130/80 angemessener. Zudem sollte der Blutdruck nicht zu rasch und der diastolische Wert nicht auf <60 gesenkt werden (da der Koronarkreislauf während der Diastole stattfindet). Empfehlungen, mit denen man leben kann.

Physician's First Watch. 2015; April 1.

Tabakkonsum: erschütternder Vergleich

Die mit dem Tod handelnden Tabakkonzerne scheinen über unbegrenzte finanzielle Mittel zu verfügen und haben, wie Nicando Durante, CEO von British American Tobacco, verkündete, Grund zur Freude: «Im Jahr 2014 konnten wir uns über hervorragende Umsatzsteigerungen freuen» … Manchmal wird die Problematik durch schockierende Vergleiche am besten deutlich. In den USA gibt es so viele Tabaktote wie Opfer nach einem Crash von 4 Boeings 747 (Jumbo-Jets) pro Tag. Nach dem Germanwings-Absturz und den entsprechenden Bildern ist dies ein ziemlich überzeugender und abschreckender Vergleich …

Procter RN, et al. Lancet. 2015;385:938.