

Und anderswo ...?

Prof. Dr. med. Antoine de Torrenté

Nicht-alkoholische Steatohepatitis: Liraglutid

Fragestellung

Die nicht-alkoholische Steatohepatitis («non-alcoholic steatohepatitis», NASH) ist die derzeit häufigste Lebererkrankung und wird im Jahr 2020 die wahrscheinlich häufigste Indikation für eine Lebertransplantation sein. Bis dato existiert keine anerkannte Behandlung für die eng mit der Adipositasepidemie und dem metabolischen Syndrom im Zusammenhang stehende Erkrankung. Die ideale Therapie bestünde in einer Lebensstiländerung und Gewichtsabnahme, man weiss jedoch, dass dies nur von wenigen Patienten effektiv umgesetzt wird. Es wurden bereits ermutigende Resultate in Bezug auf Vitamin E, Pioglitazon und Obeticholinsäure publiziert. Glucagon-like Peptide (GLP-1) werden im Darm produziert. Sie induzieren das Sättigungsgefühl, die Insulinsekretion und verlangsamen die Magenentleerung. Liraglutid (Victoza®) ist ein langwirksames synthetisches GLP-1-Analogon, welches bei Typ-2-Diabetes indiziert ist und ebenfalls eine Gewichtsabnahme bewirkt. Wie wirksam ist es bei NASH?

Methode

Die «Liraglutide efficacy and action in non- alcoholic steatohepatitis (LEAN)»-Studie ist rando-

misiert, doppelblind und plazebokontrolliert. Sie richtet sich an Patienten mit und ohne Diabetes, einem BMI von >25 und NASH, die maximal 6 Monate vor Studieneinschluss durch eine von zwei Pathologen untersuchte Biopsie bestätigt wurde. Eine Gruppe erhielt alle 7 Tage s.c. max. 1,8 mg Liraglutid (L) oder Plazebo. Die Patienten wurden in Woche 4, 12, 24, 36 und 48 (Behandlungsende) sowie in Woche 60 untersucht. Zu Studienende wurde eine erneute Biopsie durchgeführt. Primärer Endpunkt war die Verbesserung der Leberhistologie, beurteilt durch dieselben Pathologen: abgeklungene Ballonierung der Hepatozyten ohne Zunahme der Fibrose (Klassifikation nach Kleiner). Bezüglich der sekundären Endpunkte wurde ein allgemeiner NASH-Aktivitätsscore verwendet (Steatosegrad, Ballonierung der Hepatozyten, lobuläre Inflammation).

Resultate

Die Patienten waren 18–70 Jahre alt und hatten einen BMI von ~35. 23/26 der L-Gr. sowie 22/23 der Plazebog. liessen sich beiden Biopsien unterziehen. Bei 9 Patienten der L-Gr. (39%) war die NASH vollständig abgeklungen, gegenüber 2 der Plazebog. (9%), RR 4,3, p = 0,02. Bei 2 Patienten der L-Gr. kam es zu einer Progression der Fibrose, gegenüber 8 der Plazebog. (36%). Des Weiteren war ein Gewichtsverlust von 5 kg in der L-Gr. zu beobachten, gegenüber 0,5 kg in der Plazebog. Auch die kör-

perliche Lebensqualität hatte sich in der L-Gr. signifikant verbessert.

Probleme

Die Studie ist relativ klein, angesichts ihrer Invasivität ist dies jedoch bereits ein beachtlicher Erfolg. Es ist nicht vollständig geklärt, ob der Nutzen von L bei NASH lediglich auf den Gewichtsverlust zurückzuführen ist oder ob es direkt auf die Erkrankung wirkt. Statistische Berechnungen (logistische Regression) sprechen eher für einen direkten Nutzen von L zusätzlich zum Gewichtsverlust.

Kommentar

Diese Studie ist die erste, die den Nutzen eines GLP-1-Analogons auf die Leberhistologie untersucht. Die Botschaft scheint, trotz kleiner Gruppen, eindeutig zu sein. Zudem gilt zu bedenken, dass die Zahl der Erkrankten in der Bevölkerung rasant zunimmt und jeder Fortschritt willkommen ist. Auch wurden diesmal, im Gegenteil zur Studie über Vitamin E und Obeticholinsäure, keine Patienten mit unbestätigter NASH aufgenommen. Warum die lobuläre Inflammation nicht zurückging, ist noch ungeklärt. Trotz des nachweislichen Rückgangs der Fibrose müssen längere Studien (eventuell in Kombination mit bariatrischer Chirurgie?) folgen.

Armstrong MJ. *Lancet*. 2016;387:679–90.

Überbehandlung von arterieller Hypertonie bei Diabetikern?

Eine Metaanalyse von 49 randomisierten Studien an 74 000 Diabetikern mit einem systolischen BD von <140 mm Hg und ca. 4-jährigem Follow-up hat interessante Resultate ergeben. Behandelte Patienten mit einem BD von >150 mm Hg wiesen eine um 25% geringere Mortalität auf. Bei behandelten Patienten mit einem BD von <140 war die Mortalität jedoch um 15% erhöht. Eine zu starke BD-Senkung verursacht möglicherweise eine Ischämie der Zielorgane, deren Durchblutung bereits durch den Diabetes gestört ist.

Brunström M, et al. *BMJ* 2016;352:i717.

Olympische Sommerspiele: nicht für Schwangere?

Aufgrund der Epidemie der ZIKA-Virus-Infektionen haben die amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Schwangeren empfohlen, die Olympischen Spiele lieber im Fernsehen zu verfolgen, als nach Rio zu reisen. Des Weiteren sollen Partner von

Schwangeren, die zu den Olympischen Spielen reisen, beim Geschlechtsverkehr mit diesen ein Kondom verwenden. In den von der Epidemie betroffenen Ländern sollten entsprechende Schutzmassnahmen gegen Mückenstiche ergriffen werden: weite weisse Kleidung tragen, die Arme und Beine bedecken sowie Repellentien verwenden. Denn in einer kürzlich erschienen Studie wurde das Virus im Gehirn eines Kindes mit Mikrozephalie einer infizierten Patientin eindeutig nachgewiesen. Wie viele weitere Fälle dieser schlimmen Missbildung wird es wohl noch geben, bis ein Impfstoff entwickelt wurde (Monate, Jahre)? *Physician's First Watch*, 29 February 2016. *Nach CDC News release vom 26. Februar 2016.*

Genome Editing mittels CRISPR-System: erster echter experimenteller Erfolg?

Mit Hilfe des CRISPR-Systems («clustered regularly interspaced short palindromic repeats») ist es möglich, Gene mit einer durch die bis dato angewendeten Methoden unerreichten Präzision zu verändern. In einem Mausmodell

der Duchenne-Muskeldystrophie (Synthesedefekt eines wichtigen Muskelproteins, des Dystrophins), das der Erkrankung beim Menschen gleicht, ist es drei Forscherteams gelungen, die Synthese funktionellen Dystrophins durch das Einschleusen eines gesunden Gens mit Hilfe eines Adenovirus wiederherzustellen. Auf diese Weise erzielten sie eine spektakuläre Verbesserung der Muskelfunktion. Das Ende der Rollstühle für Patienten mit Muskeldystrophie?

Long C, et al. *Science*. 2016;351(6271):400–3.

HPV-Impfung: unbestreitbarer Erfolg

6 Jahre nach der Einführung des quadrivalenten Impfstoffs gegen das Papillomavirus ist die Prävalenz der Typen 6, 11, 16 und 18 bei jungen Mädchen von 14–19 Jahren um 64% gesunken. 51% erhielten mindestens eine, 35% alle drei Impfstoffdosen. Es ist zu erwarten, dass die Gebärmutterhalskrebsrate in gleichem Masse sinkt...

Markowitz LE, et al. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20151968.