

WAS IST NASH?

Nicht-alkoholbedingte Steatohepatitis (NASH) ist eine chronische Leberkrankheit, die eng mit Stoffwechselsyndrom, Typ-2-Diabetes und Fettleibigkeit in Zusammenhang steht. Sie ist Teil einer umfassenderen Krankheit, der nicht-alkoholbedingten Fettleberkrankheit (NAFLD), und ist durch Lebersteatose, Entzündung, „Ballooning“ der Hepatozyten und Leberfibrose gekennzeichnet. Bei Patienten mit NASH kann eine Fibrose zu Zirrhose, Leberzellkarzinom, Leberversagen, der Notwendigkeit eines Lebertransplantats oder frühzeitigem Tod fortschreiten.

Leberfibrose ist der histologische Befund, der mit den langfristigen Ergebnissen verknüpft ist¹

NAFLD ist die häufigste Leberkrankheit in westlichen Ländern und betrifft 17–46 % der Erwachsenen, mit Unterschieden je nach Diagnosemethode, Alter, Geschlecht und Ethnizität.²

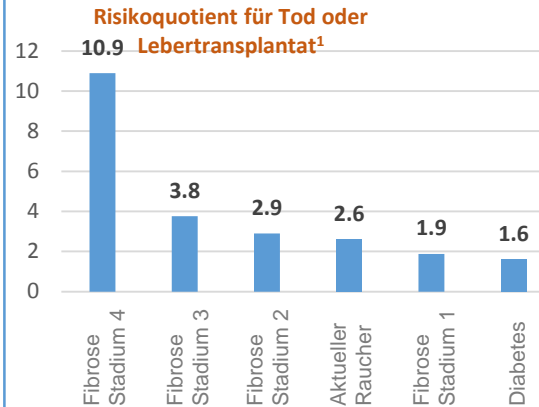
Eines der wichtigsten Ergebnisse einer britischen Studie ist, dass im Gegensatz zur geltenden Lehre bei 44 % der Patienten mit NAFL bei Index-Leberbiopsie die Krankheit zu NASH fortschritt und 37 % ein Fortschreiten zu Fibrose erlebten.³

Es wird vorhergesagt, dass NASH bis 2020 die führende Indikation für Lebertransplantate sein wird⁴

NASH kommt bei Patienten mit Typ-2-Diabetes häufiger vor und ist bei diesen Patienten aggressiver. Bei Diabetikern ist die Prävalenz von NAFLD auf bis zu 75 % geschätzt worden. Unter Patienten mit Typ-2-Diabetes und durch Biopsie nachgewiesener NAFLD beträgt die Prävalenz von NASH 63-87 %, 22-60 % mit Fibrose jeglicher Art und 3-9 % mit fortgeschrittener Fibrose.⁵

Zur Behandlung von NASH gibt es keine zugelassenen Therapien

ANHAND VON LEBERFIBROSE KÖNNEN NACHWEISLICH LANGFRISTIGE KLINISCHE ERGEBNISSE BEI NAFLD-PATIENTEN VORHERGESAGT WERDEN



DIAGNOSE EINER „STILLEN“ KRANKHEIT

- Leberenzymwerte können bei NAFLD normal sein
- Patienten können über Jahre asymptomatisch sein
- Derzeit bleibt die Leberbiopsie der Goldstandard zur Charakterisierung der Leberhistologie, auch wenn sie mit Morbidität und Kosten assoziiert ist⁶
- Es werden nicht invasive Methoden zur Diagnose und Überwachung der Fettleberkrankheit benötigt
- Fortgeschrittene Fibrose hat die beste unabhängige Assoziation mit Gesamt- und leberbedingter Mortalität^{1,7}

WICHTIGSTE EINSCHLUSSKRITERIEN

Durch Biopsie bestätigte NASH (zentralen Studienpathologen zuzufolge)

- Fibrose des Stadiums 2 oder 3
- Fibrose des Stadiums 1a oder 1b, falls von einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren begleitet:
 - Fettleibigkeit (BMI ≥ 30 kg/m²)
 - Typ-2-Diabetes
 - ALT $>1,5$ x oberer Normalwert

Bei Einreichung einer historischen Biopsie

- Entweder keine Einnahme oder eine stabile Dosis von TZDs oder Vitamin E über 6 Monate

Stabiles Gewicht über 3 Monate

Alter ≥ 18 Jahre

WICHTIGSTE AUSSCHLUSSKRITERIEN

- Aktuelle oder Vorgeschichte mit signifikantem Alkoholkonsum
- Histologischer Nachweis einer Zirrhose
- Andere Formen der chronischen Leberkrankheit (z. B. Hepatitis B oder C, primär-biliäre Cholangitis, primär-sklerosierende Cholangitis, Autoimmunhepatitis, Leberzellkarzinom)
- Krankengeschichte mit Lebertransplantat
- MELD >12
- Vorherige oder geplante Ileumresektion
- Vorherige (innerhalb der letzten 5 Jahre) oder geplante Adipositaschirurgie
- HbA1c $> 9,5$ %
- Gesamtbilirubin $> 1,5$ mg/dL
- AST oder ALT ≥ 10 x oberer Normalwert
- CPK > 5 x oberer Normalwert
- Plättchenzahl $< 100.000/\text{mm}^3$
- LDL ≥ 190 mg/dL und bereits stabile Dosis der Statintherapie oder PCSK9-Inhibitor

WAS IST DIE NASH-STUDIE?

Intercept Pharmaceuticals führt eine globale, placebokontrollierte Langzeitstudie der Phase 3 durch, um die Sicherheit und Wirksamkeit des Prüfmedikamentwirkstoffs INT-747 auf die Leberhistologie, das Fortschreiten zur Zirrhose, leberbedingte klinische Ergebnisse sowie die Mortalität bei Patienten mit durch Biopsie bestätigter NASH mit Leberfibrose zu untersuchen.

Zwei Drittel der in Frage kommenden Studienteilnehmer werden zufällig einer einmal täglich verabreichten Behandlung zugeteilt, ein Drittel wird ein Placebo erhalten. Nachdem ein Subset der Patienten 72 Wochen Behandlung abgeschlossen hat, wird eine Zwischenanalyse durchgeführt, um das Potenzial dieses Prüfmedikaments zur Verbesserung von Fibrose und zur Behandlung von NASH zu beurteilen. Die Studie wird fortgeführt, bis die vorherbestimmte Anzahl der klinischen Ergebnisse erreicht worden ist. Der erwartete Nachbeobachtungszeitraum beträgt ungefähr 6 Jahre. Die Studie kann jedoch früher als erwartet beendet werden, wenn Erkenntnisse aus den Zwischenanalysen oder der unabhängigen Datenkontrollkomitees darauf schließen lassen, dass die Studienziele nicht erreicht worden sind.

www.clinicaltrials.gov (Clinical Trials Identifier: NCT02548351 - Kennung für klinische Studien)

1. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):389-97 e10.

2. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274-285.

3. McPherson S, Hardy T, Henderson E, et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: Implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015 May 1;62(5):1148-55. Epub 2014 Dec 1

4. Wree A, Broderick L, Canbay A, et al. From NAFLD to NASH to cirrhosis-new insights into disease mechanisms. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2013 Nov;10(11):627-36.

5. Doycheva I., Patel N, Peterson M, Lombar R. Prognostic implication of liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease in diabetes. *J Diabetes Complications*. 2013 May-Jun;27(3):293-300.

6. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012 Jun;142(7):1592-609.

7. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology*. 2011 Jun;53(6):1874-82.

Die Intercept NASH-Studie

Prof. Dr. Hartmann,
Frau J.Zemke
Telefon: 0049 (0) 2323 9462238
E-Mail: zemke@gastro-praxis-herne.de

Gastroenterologische
Gemeinschaftspraxis
Wiescherstraße 220
44623 Herne

Eine klinische Studie zur
Beurteilung der Wirkung des
Prüfmedikamentwirkstoffs
INT-747 auf NASH mit Fibrose

REGENERATE Clinician Brochure
DE_German_V1_29 Nov 2016