

NASH – Mechanismen und mögliche Konsequenzen für die Praxis

Frank Tacke

Universitätsklinikum Aachen, Medizinische Klinik III

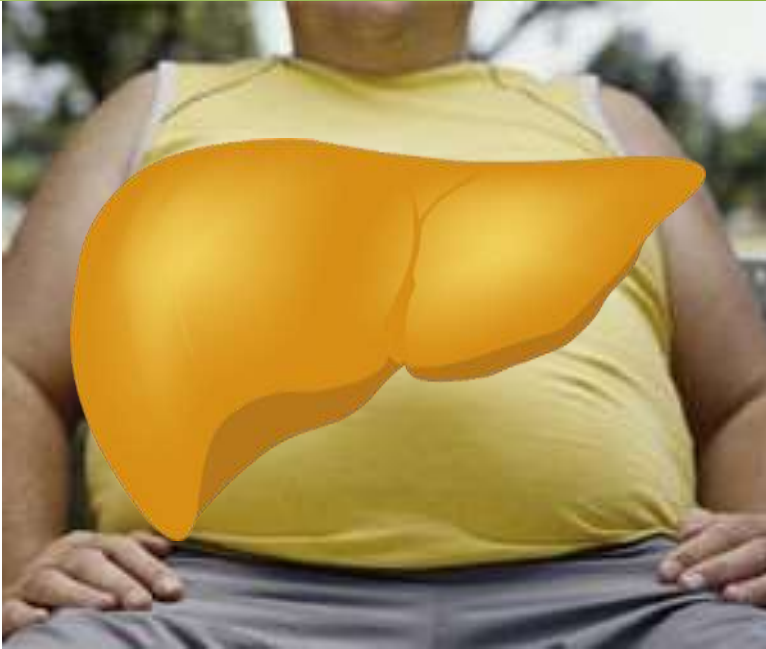
12.Jahrestagung GGHBB
Berlin, 26.01.18

Übergewicht und Fettleber: Die klinische Herausforderung



Verlegung aus KH Mönchengladbach
67j. Patient, Rentner, BMI ~38 kg/m²
ED Leberzirrhose, a.e. NASH
aktuell Dekompensation bei Aszites und
Peritonitis (*E.coli* Blutkultur)

Übergewicht und Fettleber: Die klinische Herausforderung



Verlegung aus KH Mönchengladbach

67j. Patient, Rentner, BMI ~38 kg/m²

ED Leberzirrhose, a.e. NASH

aktuell Dekompensation bei Aszites und
Peritonitis (*E.coli* Blutkultur)

Labor bei Aufnahme (29.3.17):

- INR 2,6
- Kreatinin 2,2 mg/dl (195 µmol/l)
- Bilirubin 11,5 mg/dl (197 µmol/l)

=> **MELD 34 (3-Mon-Letalität ~70%)**

Evaluation zur Lebertransplantation

Übergewicht und Fettleber: Die klinische Herausforderung



verstorben am 7.4.17

- Verlegung aus KH Mönchengladbach
67j. Patient, Rentner, BMI ~38 kg/m²
ED Leberzirrhose, a.e. NASH
aktuell Dekompensation bei Aszites und
Peritonitis (*E.coli* Blutkultur)
- **keine schwere kardiale Erkrankung**
 - **progredientes Multiorganversagen**
 - **„nicht transplantabel“ (NT) bei pneumogener Sepsis (Aspiration)**

Übergewicht und Fettleber: Die epidemiologische Herausforderung

**Gesamtbevölkerung
(18-70 J.)**

**20-30% NAFLD
(D: >12 Mio)**

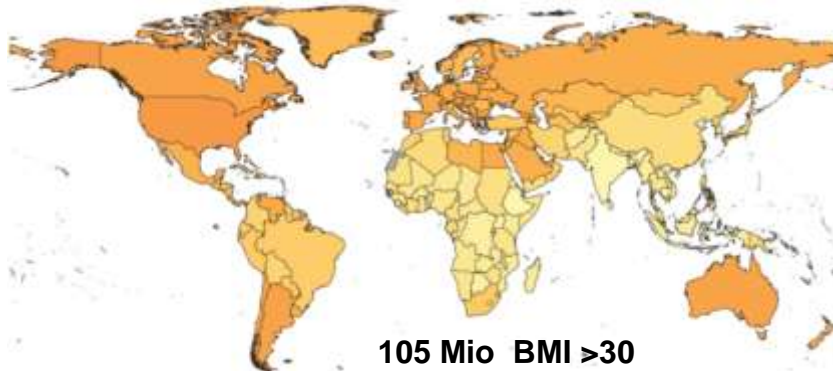
**3-5% NASH
(D: >750.000)**

**0,5%-1,5% Zirrhose
(D: ~120.000)
0,2%-0,5% HCC
(D: ~1370)**

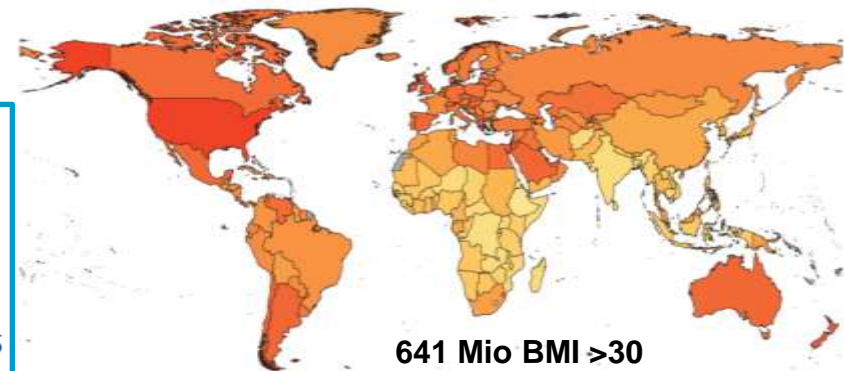
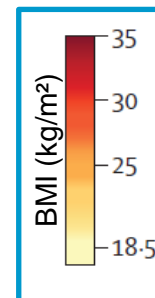


Younossi ZM et al. *Hepatology*. 2016; 64(5):1577-1586

1974 Durchschnitt BMI ♂

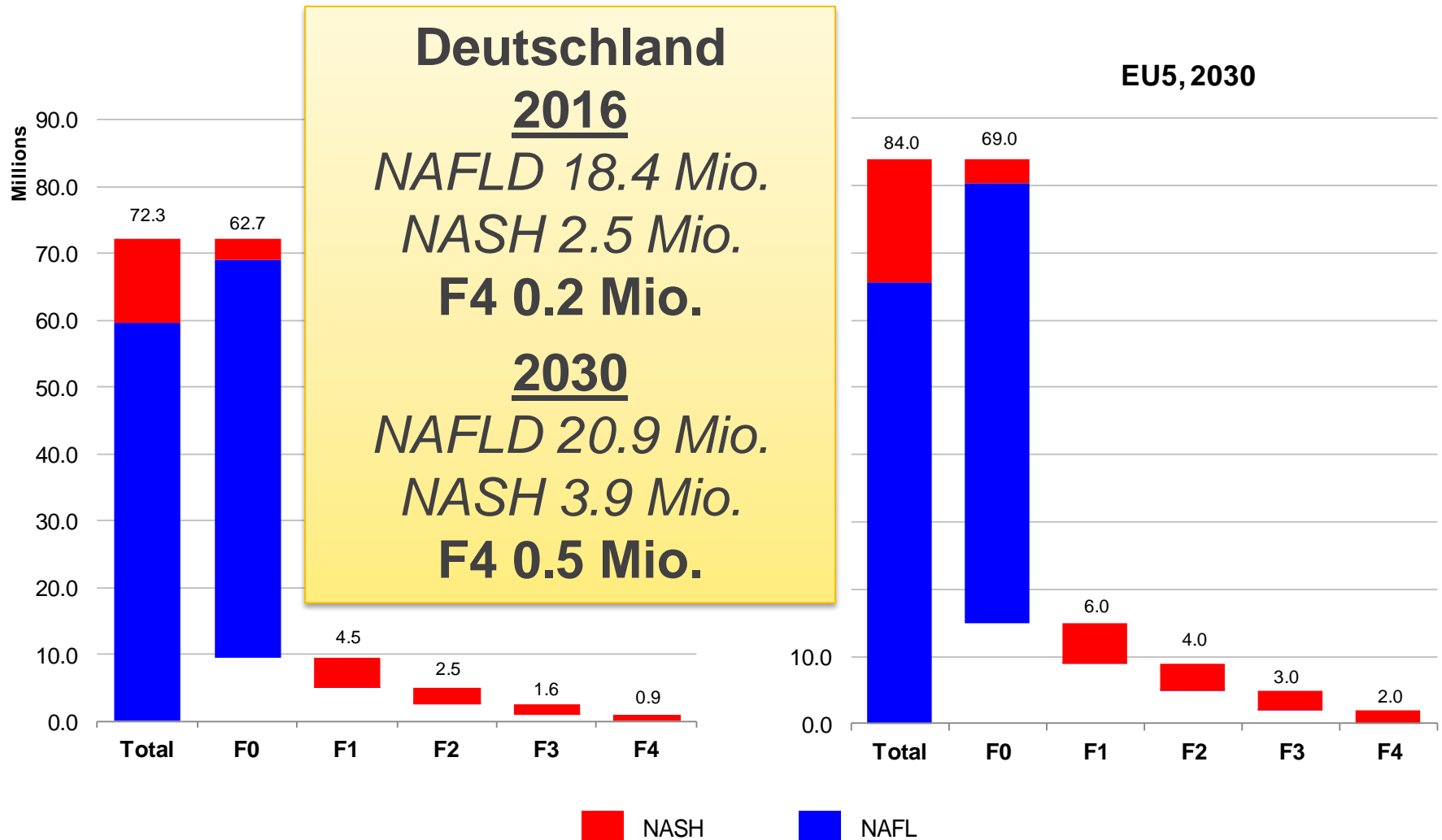


2014 Durchschnitt BMI ♂



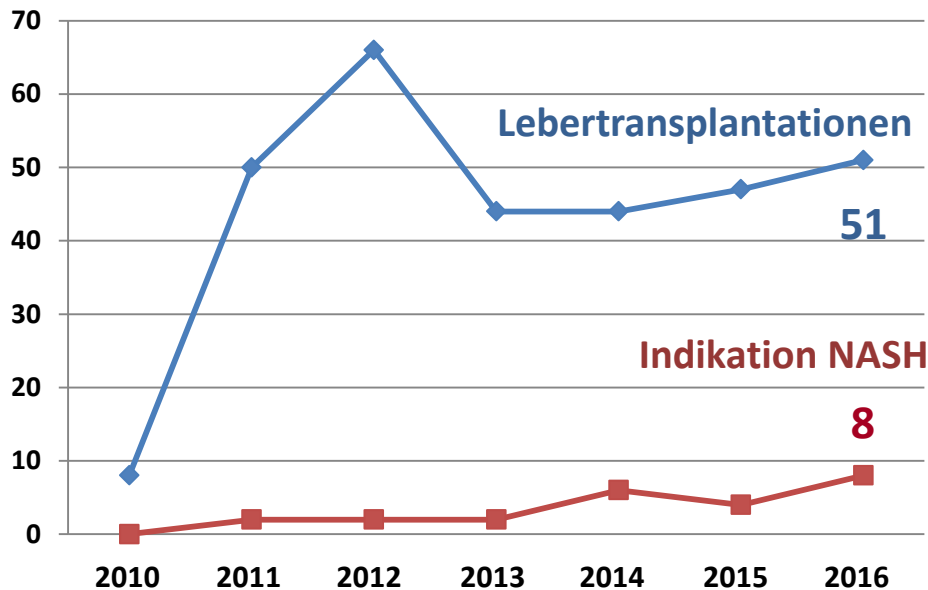
NCD Risk Factor Collaboration. *Lancet* 2016; 387(10026):1377-96.

Übergewicht und Fettleber: Projektion der Epidemiologie



NASH und Lebertransplantation: Trends in Deutschland

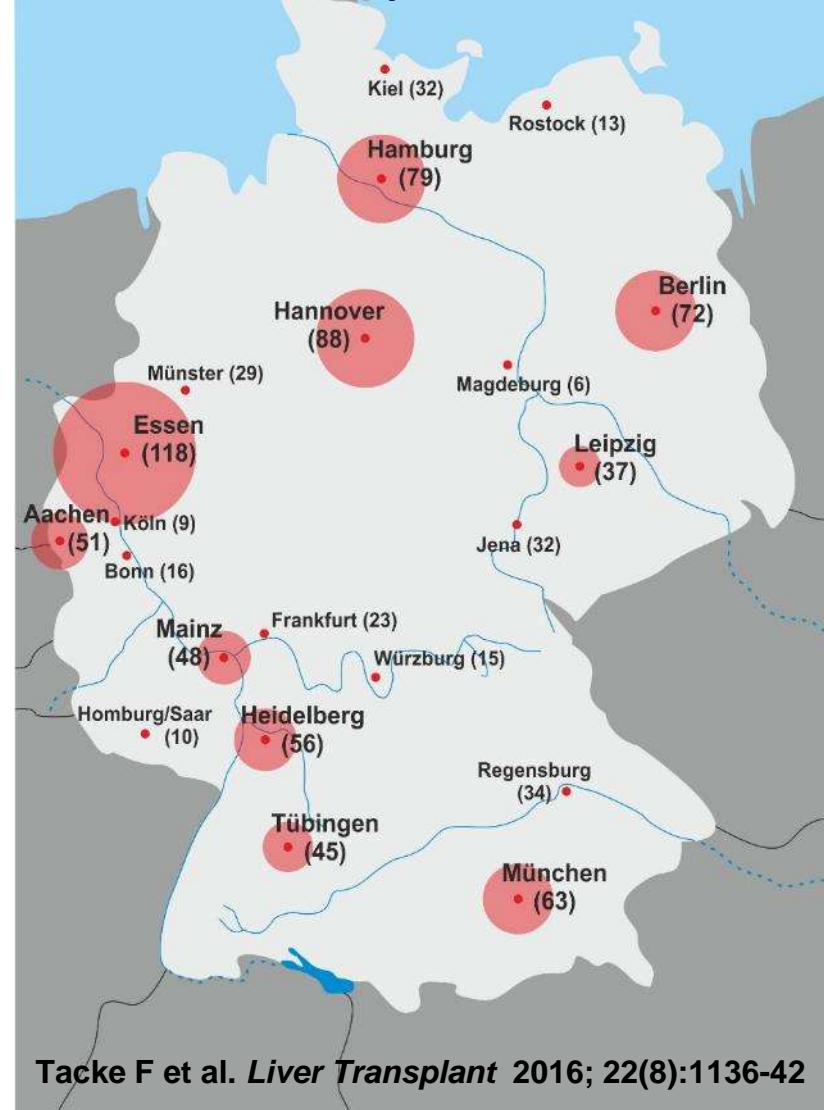
LTX-Programm Aachen/Maastricht



Anteil NASH von 4-5% auf aktuell 12-14%

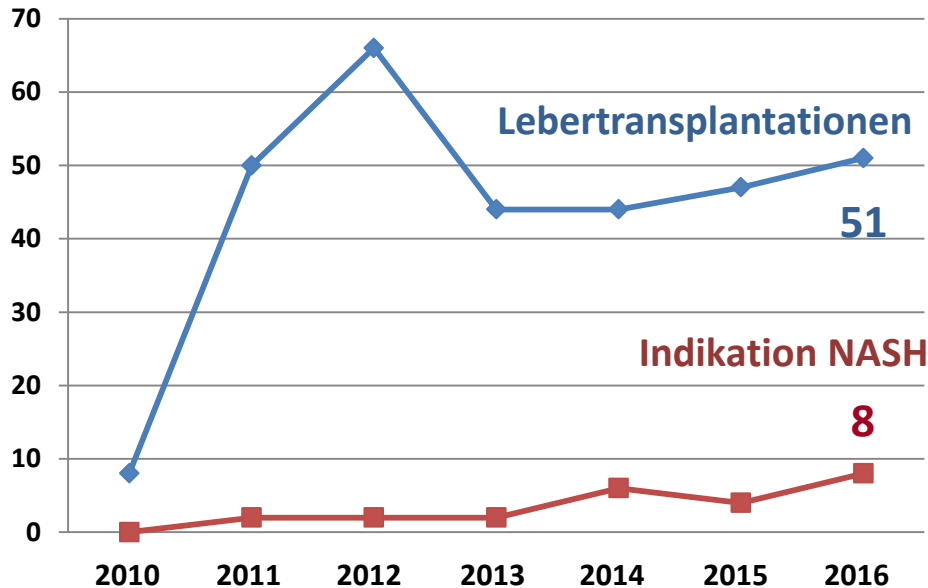
Zahlreiche Herausforderungen... (ECD-Organе mit Verfettung; CV-Risiko bei Empfänger)

Lebertransplantation 2016



NASH und Lebertransplantation: Trends in Deutschland

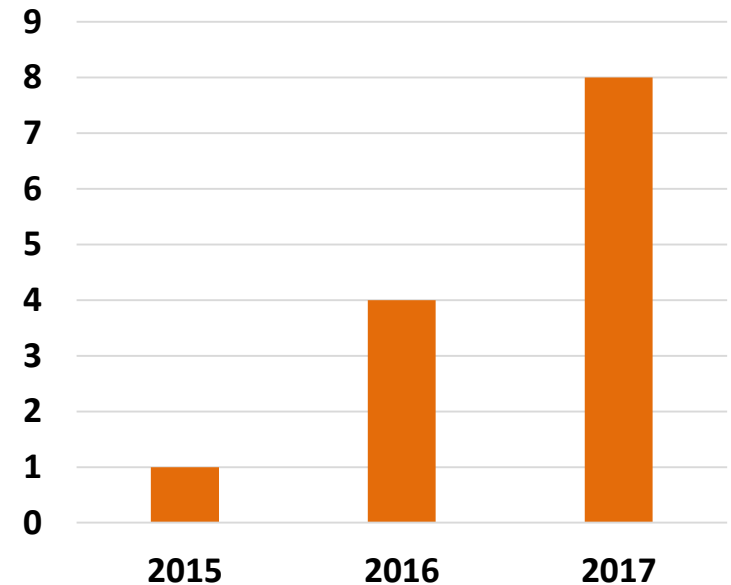
LTX-Programm Aachen/Maastricht



Anteil NASH von 4-5% auf aktuell 12-14%

Zahlreiche Herausforderungen... (ECD-Organе mit Verfettung; CV-Risiko bei Empfänger)

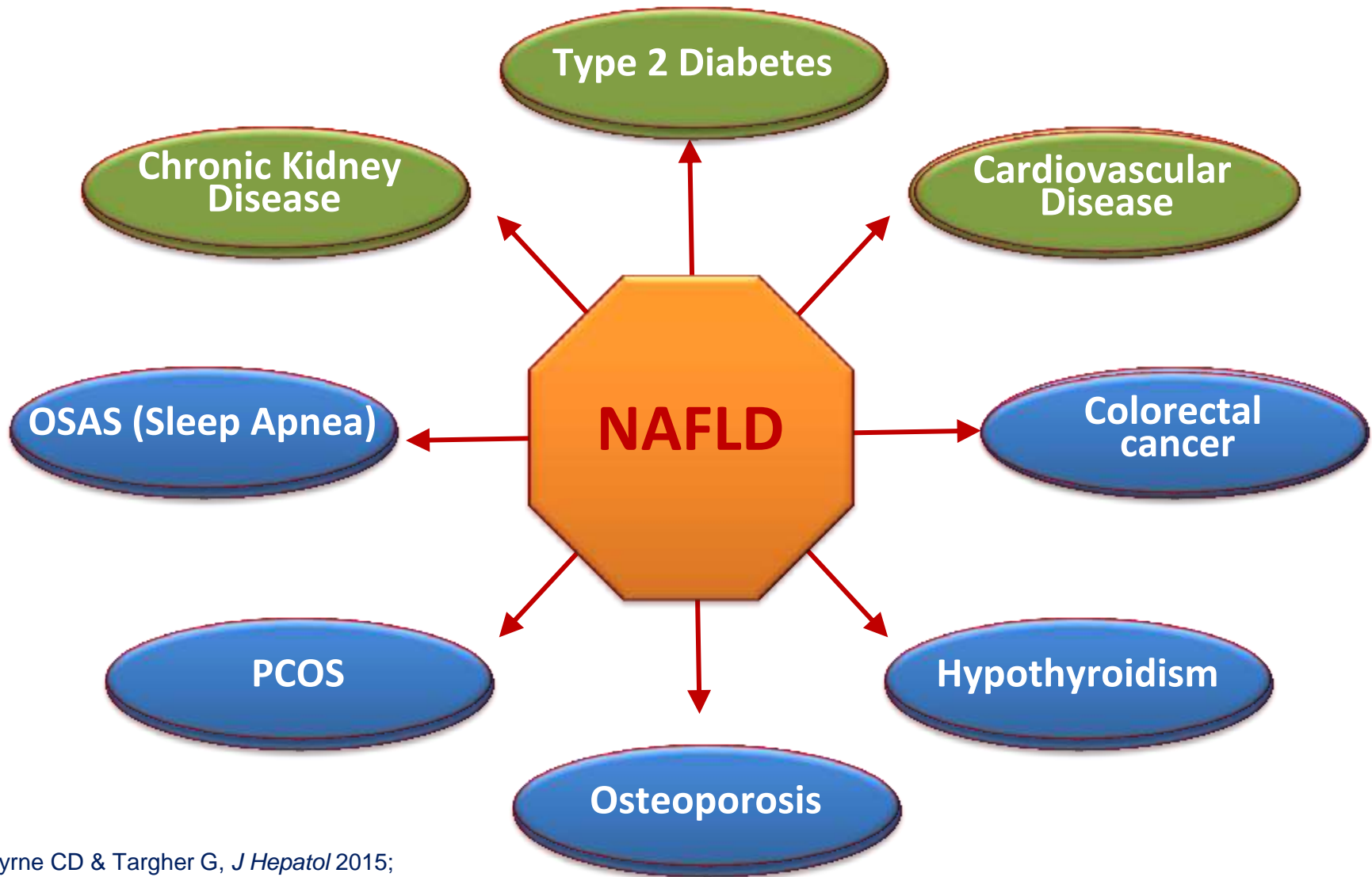
Therapie-Studien NASH in Aachen



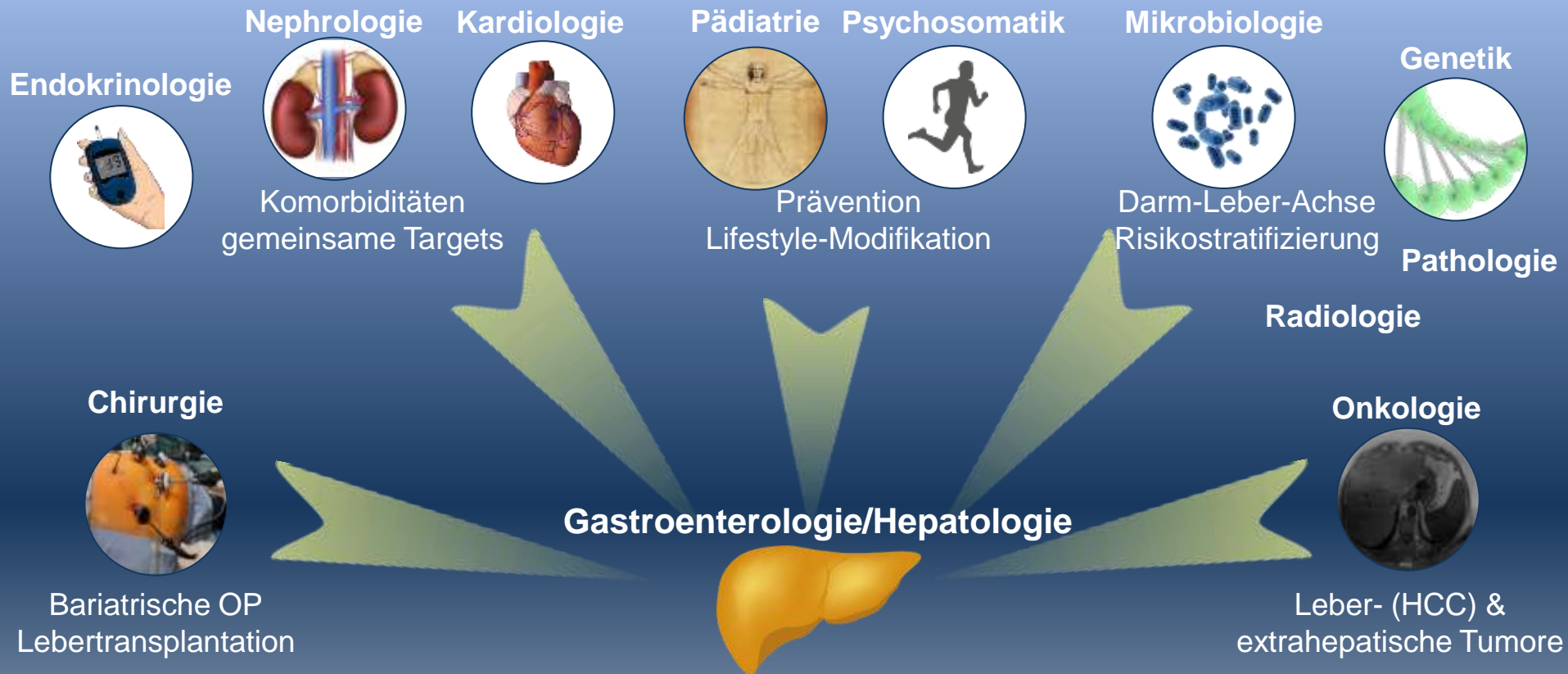
Zielgruppe: NASH-Fibrose und/oder Komorbiditäten

Studienzentrum Viszeralmedizin

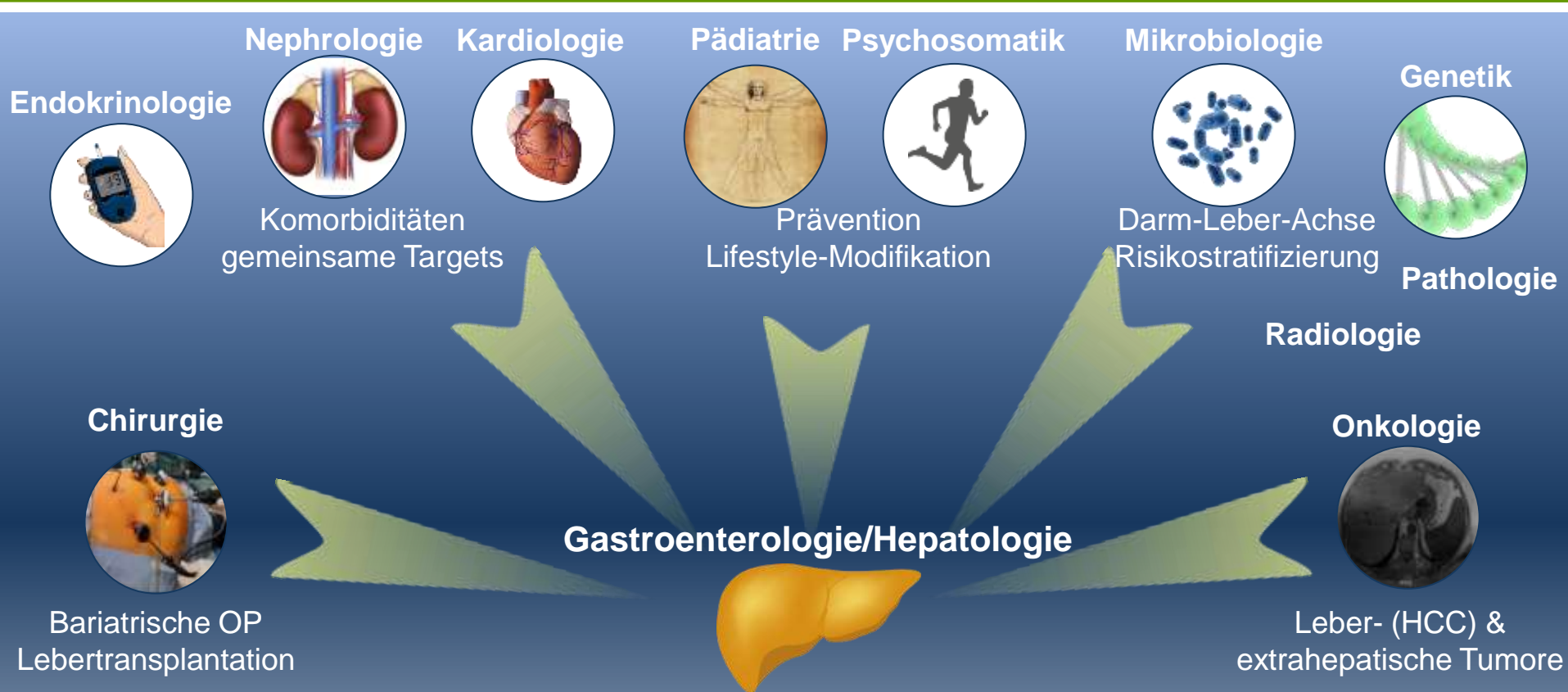
Nicht-alkoholische Fettleber: „eine Systemerkrankung“ (= interdisziplinär)



Zivilisationskrankheit Fettleber – eine interdisziplinäre Herausforderung

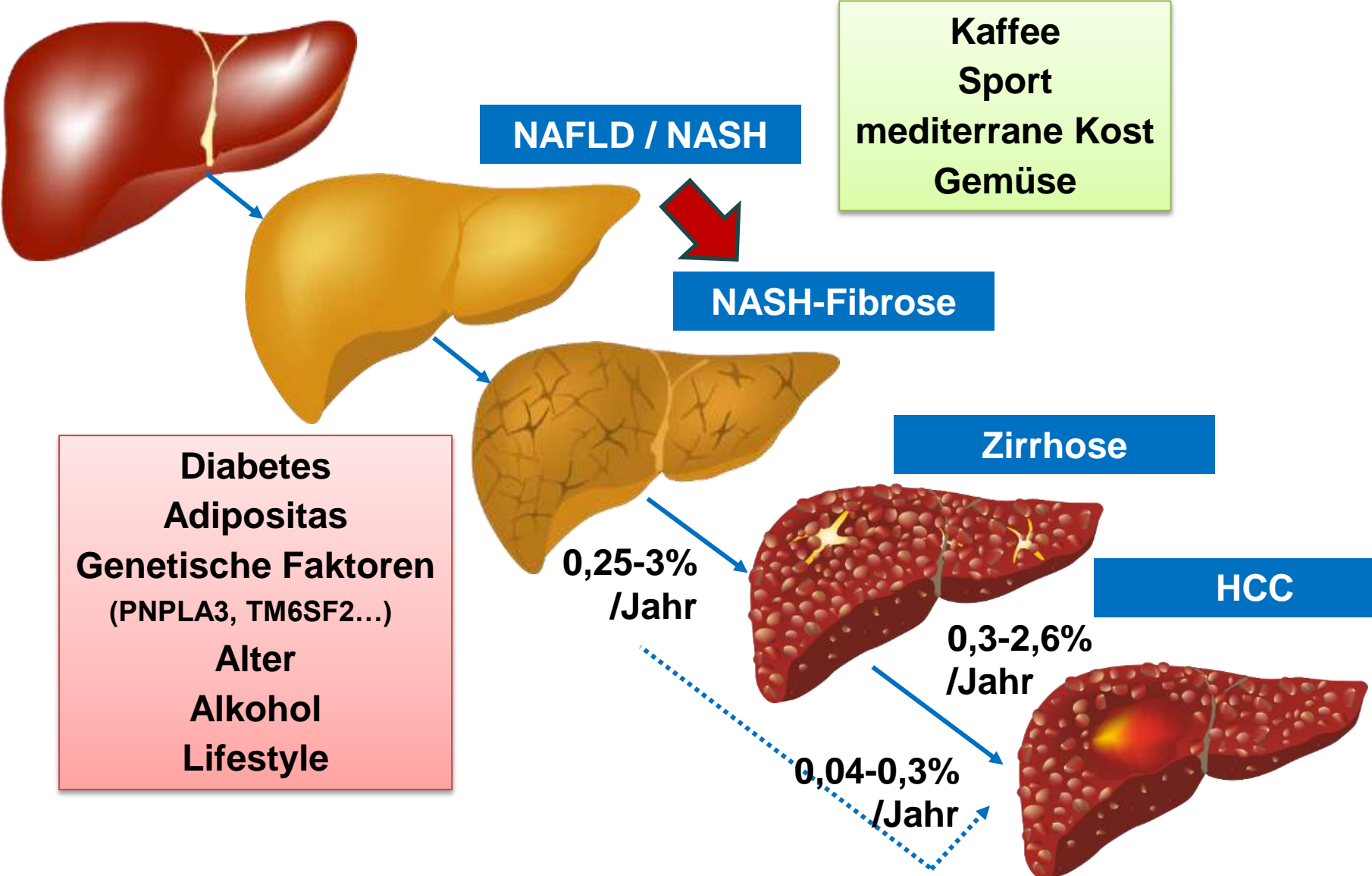


Zivilisationskrankheit Fettleber – eine interdisziplinäre Herausforderung



Patienten:
Risikoabschätzung
Multidisziplinäre Konzepte
Effektive Therapie (Studien)

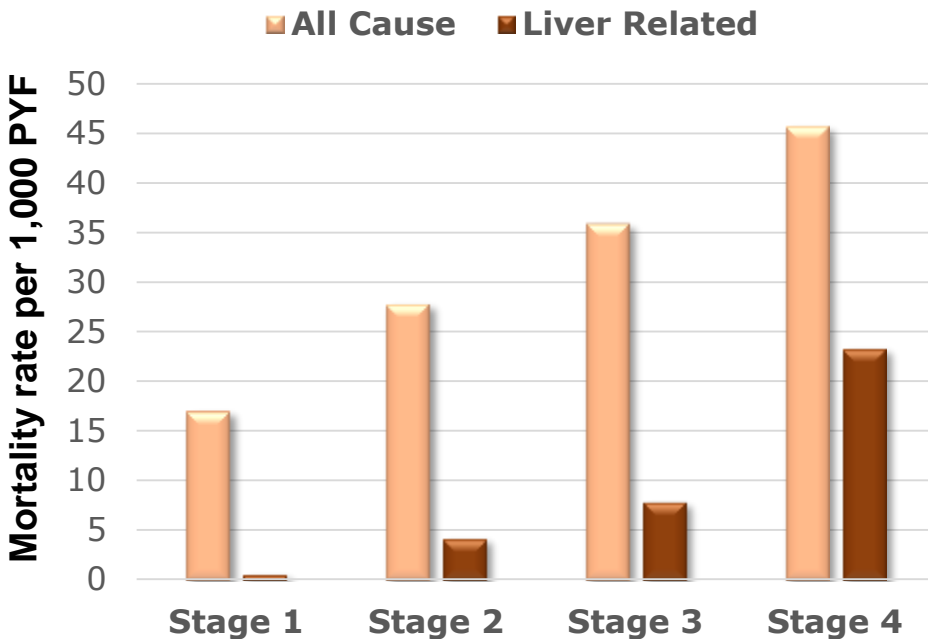
Progression von Fettlebererkrankungen: Bedeutung von Entzündung und Fibrose



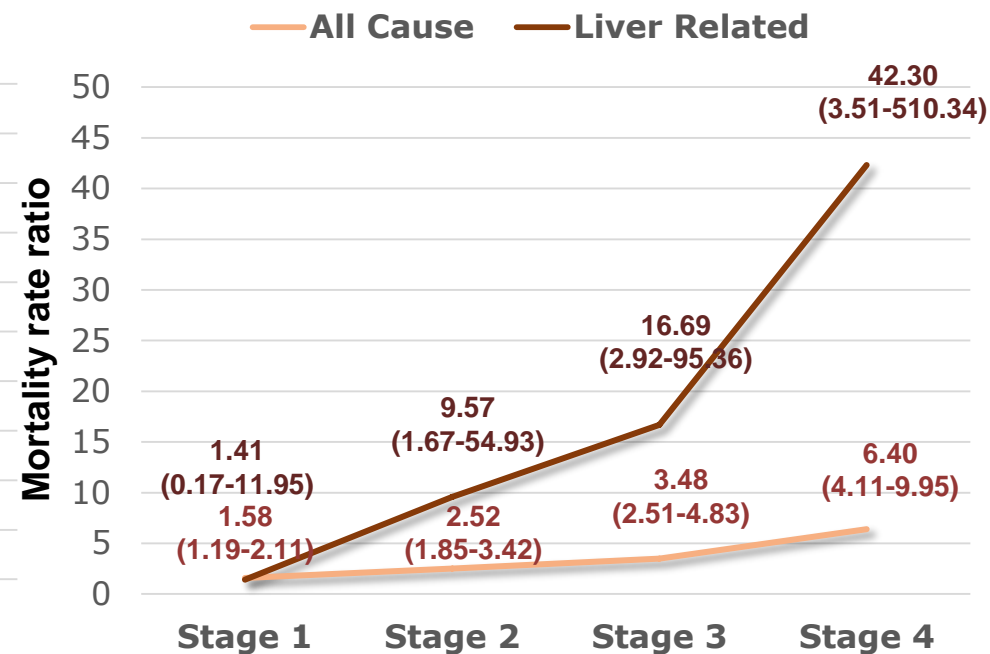
Progression von Fettlebererkrankungen: Bedeutung von Entzündung und Fibrose

- Meta-analysis of 5 studies on fibrosis-related mortality
- 1,495 NAFLD patients with 17,452 patient years of follow-up

Mortality rate by fibrosis stage



Mortality rate ratio by fibrosis stage



Diagnostischer Algorithmus bei nicht-alkoholischen Fettlebererkrankungen

NAFLD Fibrosis Score (NFS)

Age (years)

BMI (kg/m²)

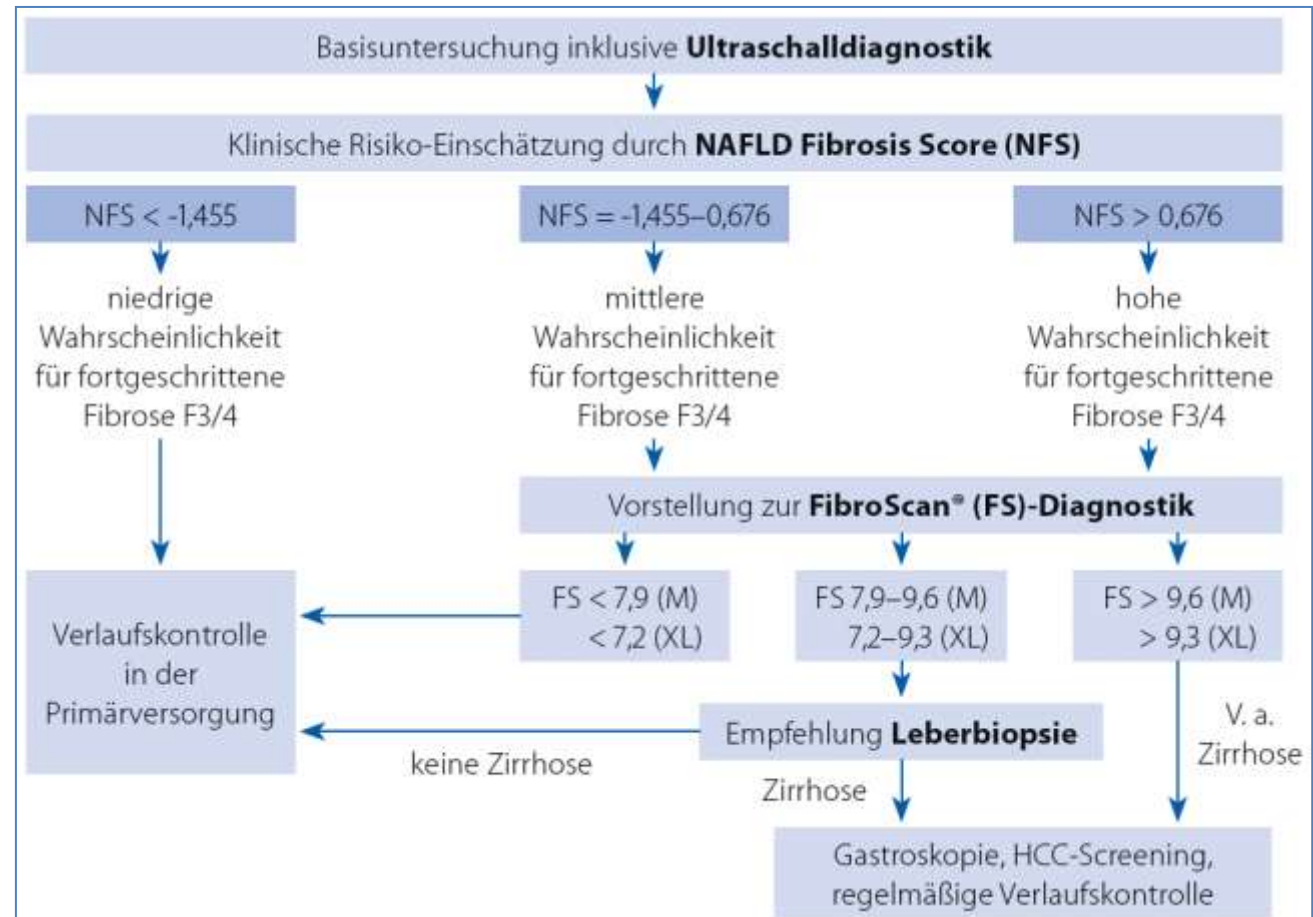
IGF/diabetes

AST

ALT

Platelets (x10⁹/l)

Albumin (g/l)



Diagnostischer Algorithmus bei nicht-alkoholischen Fettlebererkrankungen

NAFLD Fibrosis Score (NFS)

Age (years)

BMI (kg/m²)

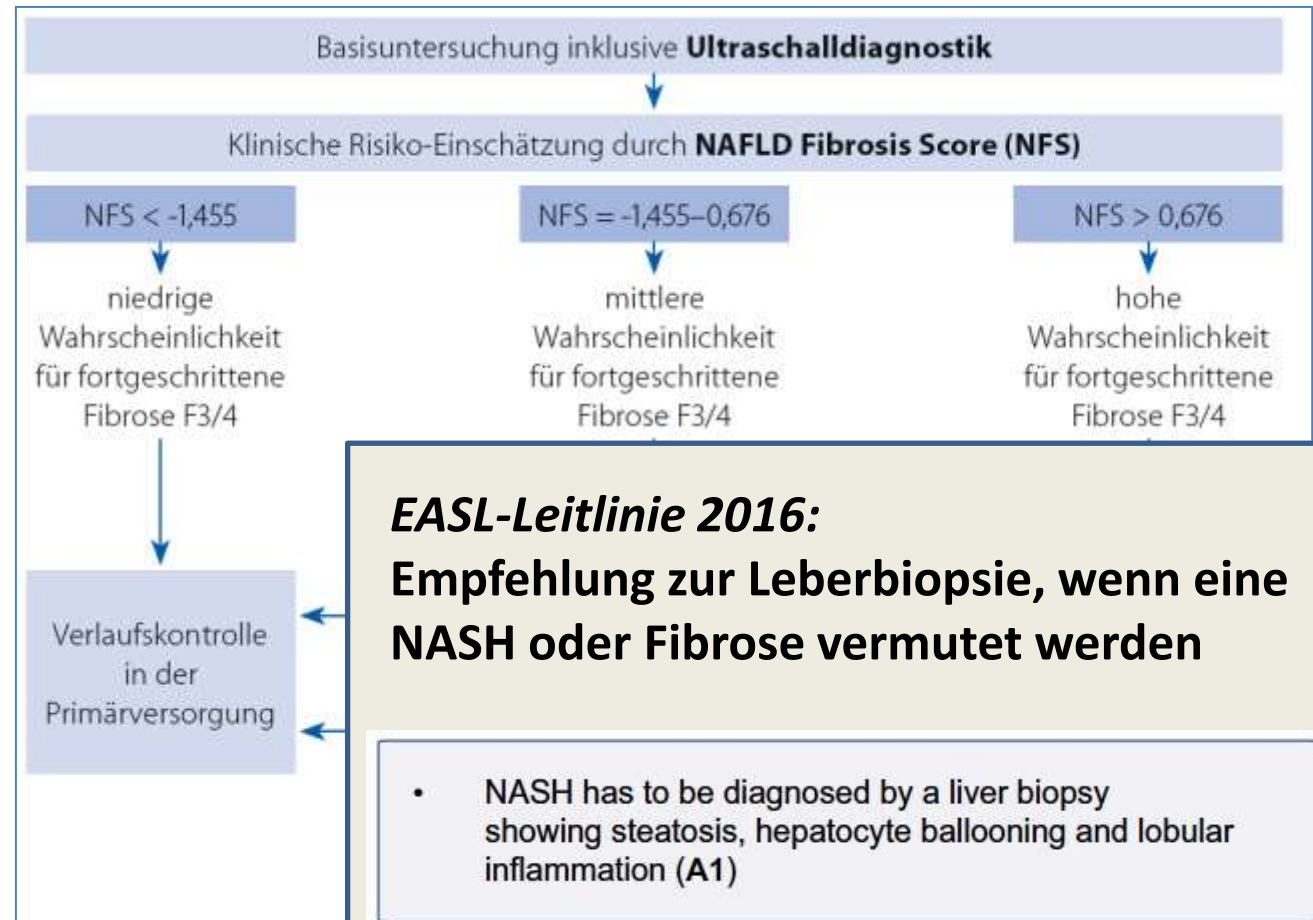
IGF/diabetes

AST

ALT

Platelets (x10⁹/l)

Albumin (g/l)



Fazit für Klinik und Praxis: Vorgehen bei Patienten mit Fettleber

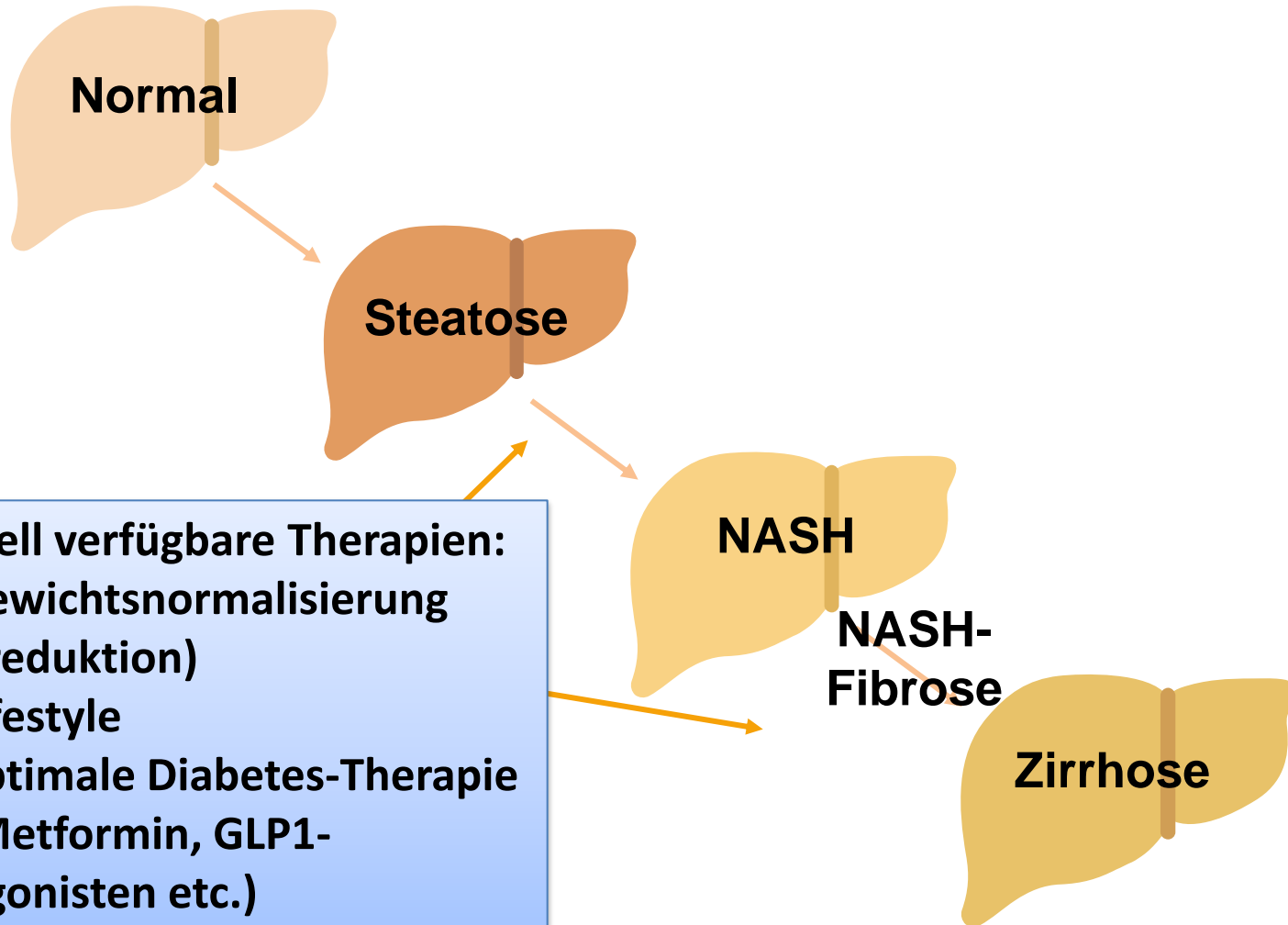
Fettlebererkrankungen nehmen dramatisch zu – auch als Lebertransplantationsindikation und Ursache für Leberzellkarzinom

Die frühzeitige Identifikation von Risikopatienten (Komorbiditäten, Leberwerte, Genetik, Bildgebung) ist entscheidend, um Komplikationen zu vermeiden

Fibrose gilt als Schlüsselmechanismus für Prognose und neue Therapien – nicht-invasive Tests/Scores und ggfs. Biopsie durchführen

Hepatologie braucht kooperative Vernetzung mit klinischen Partnern (Kardiologie, Diabetologie, bariatrische Chirurgie, Psychosomatik...)

Aktuelle und künftige Therapieoptionen der nicht-alkoholischen Fettleber



Die aktuelle Therapiepyramide der nicht-alkoholischen Fettleber

Shira Zelber-Sagi. EASL
PGC NAFLD 2017.

- ✓ **Aerobe & Ausdauer Übungen als unabhängiger Faktor:**
 - reduziert Leberfettgehalt
 - NASH und fibrosis – wenig Evidenz

**körperl.
Aktivität**

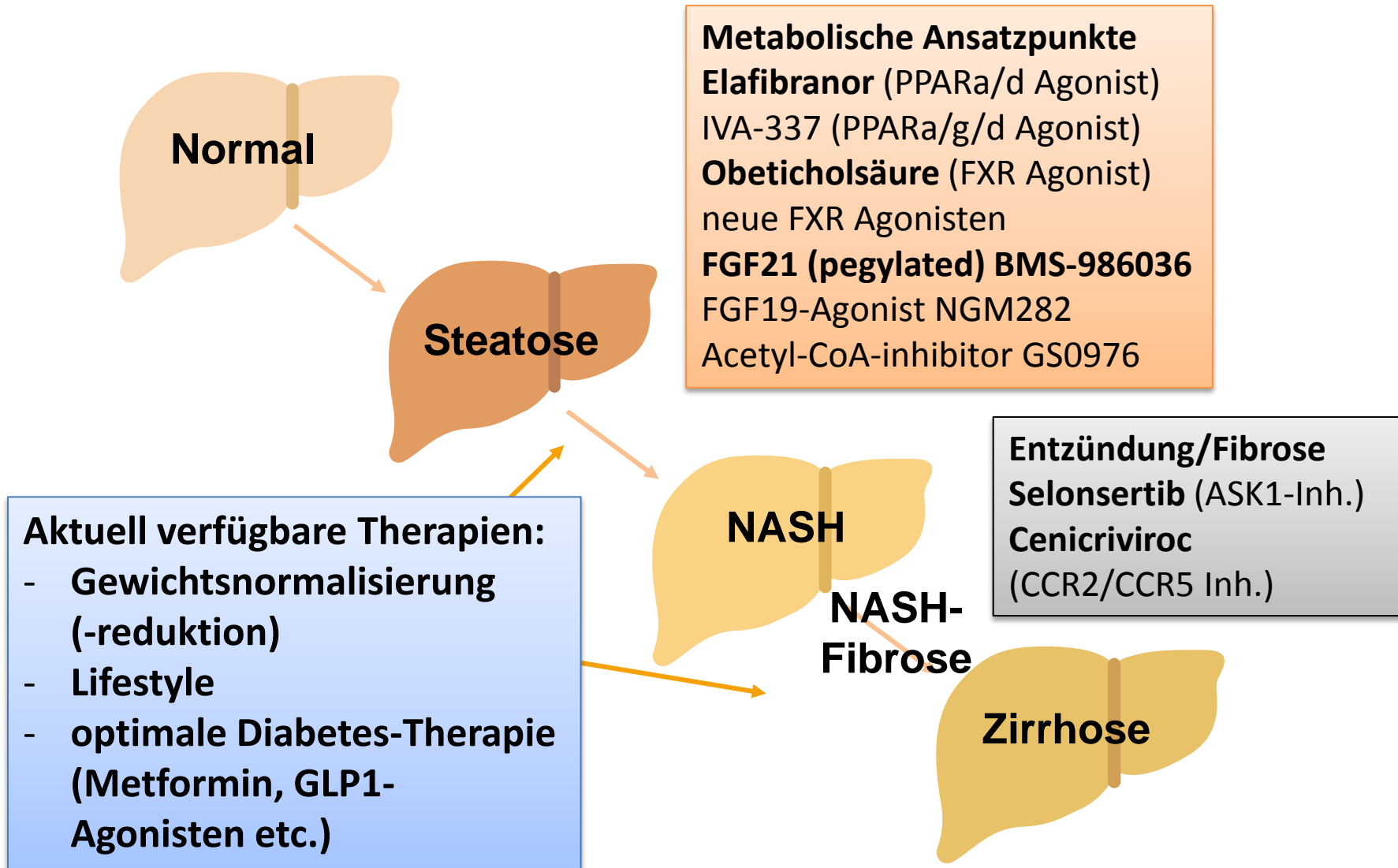
- ✓ **Ernährungsmodifikation ohne Gewichtsverlust**
 - reduziert Leberfettgehalt
 - NASH und fibrosis – wenig Evidenz
 - reduziertes Risiko für HCC?

**Ernährungs-
umstellung**

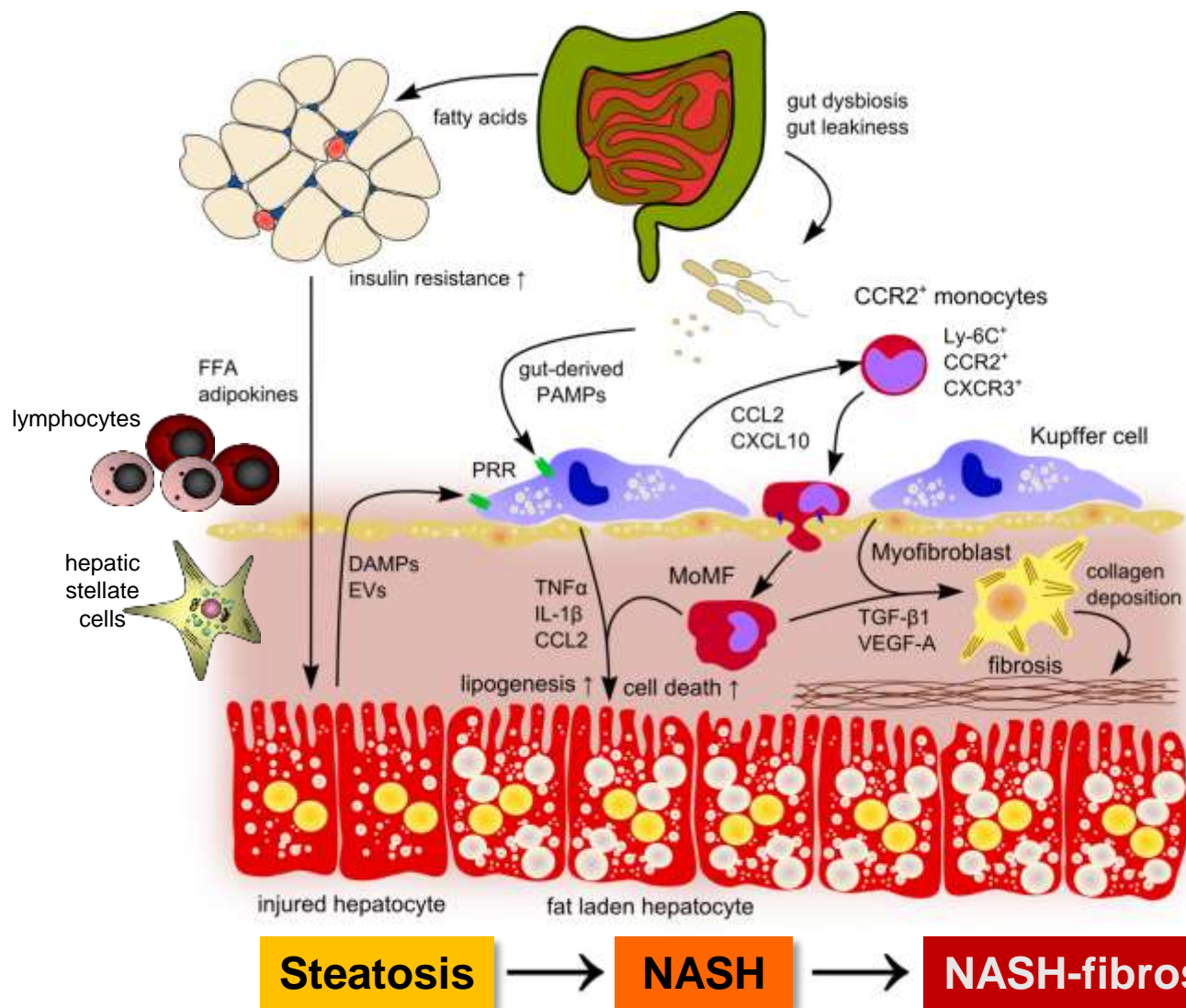
- ✓ **Konsistent günstige Effekte**
 - **Steatose** ≥ 5% Gewichtsverlust
 - **NASH** ≥ 7% Gewichtsverlust
 - **Fibrosis** ≥ 10% Gewichtsverlust

**Gewichts-
reduktion**

Aktuelle und künftige Therapieoptionen der nicht-alkoholischen Fettleber



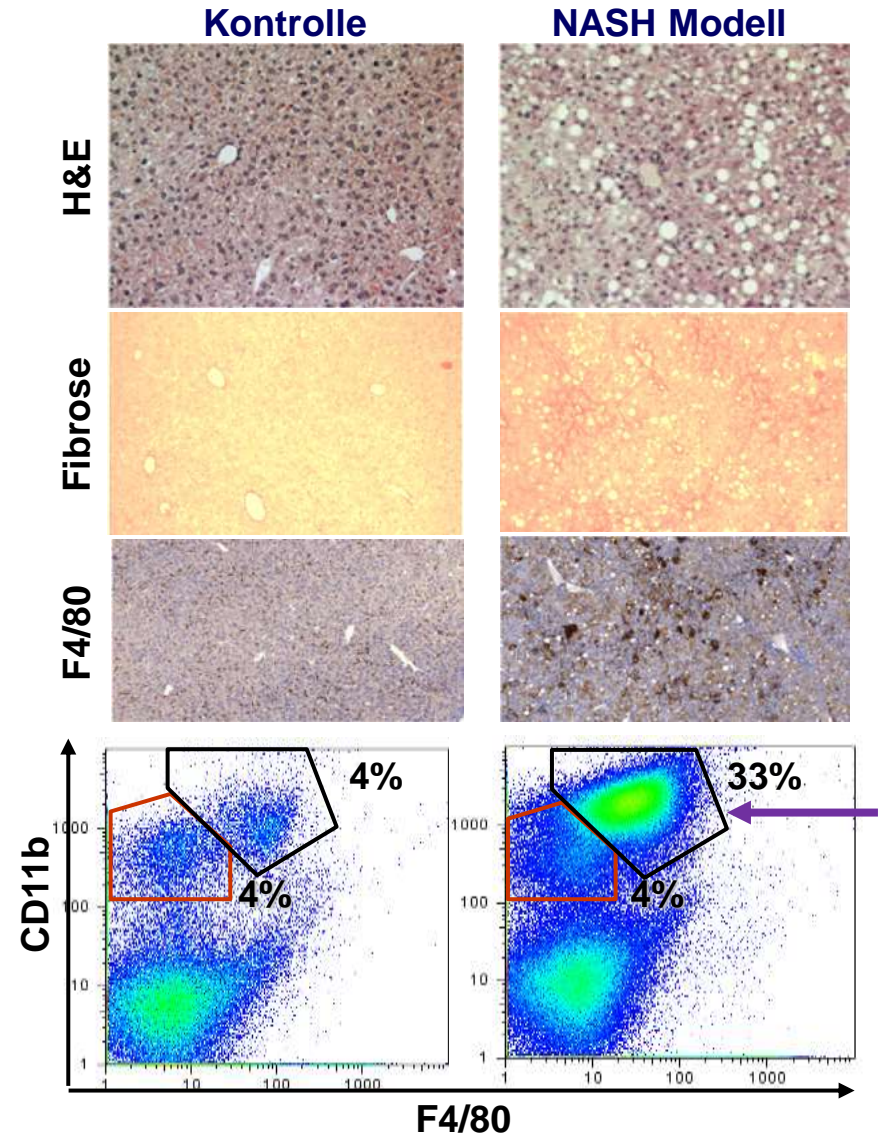
Neuer immunologischer Ansatz: Monozyten / Makrophagen in Fettleber und Fibrose



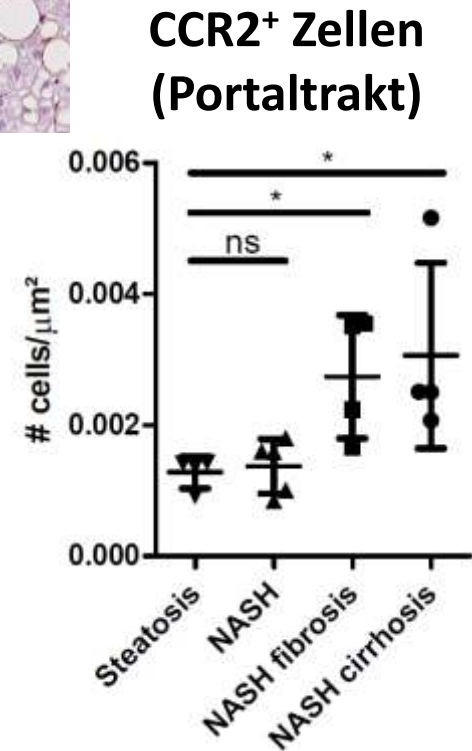
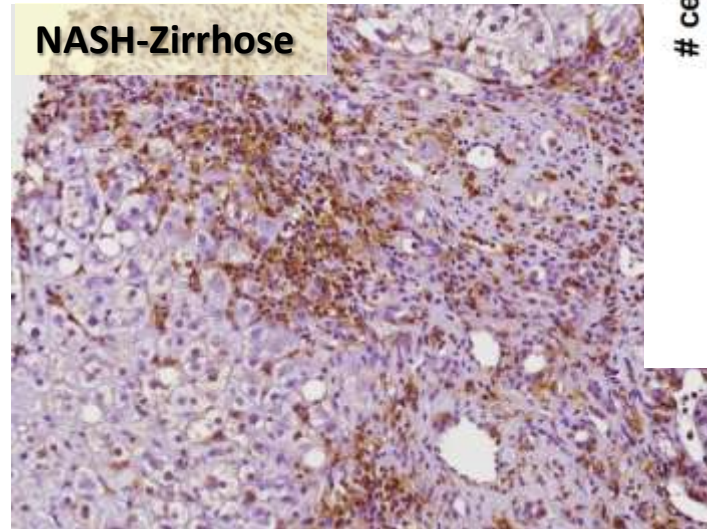
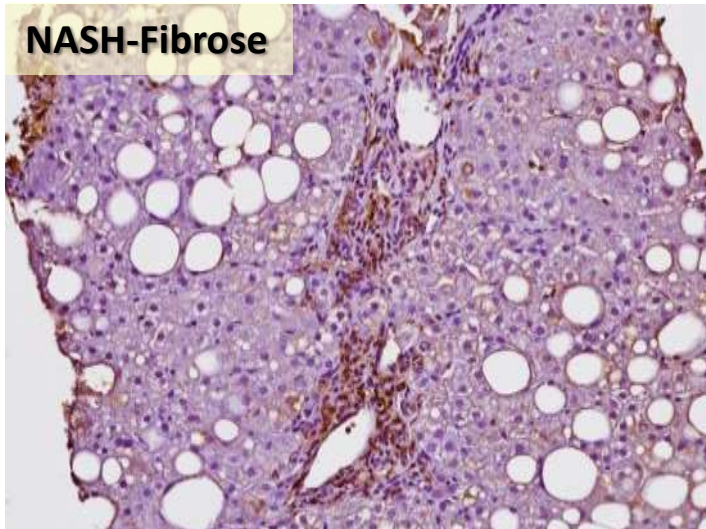
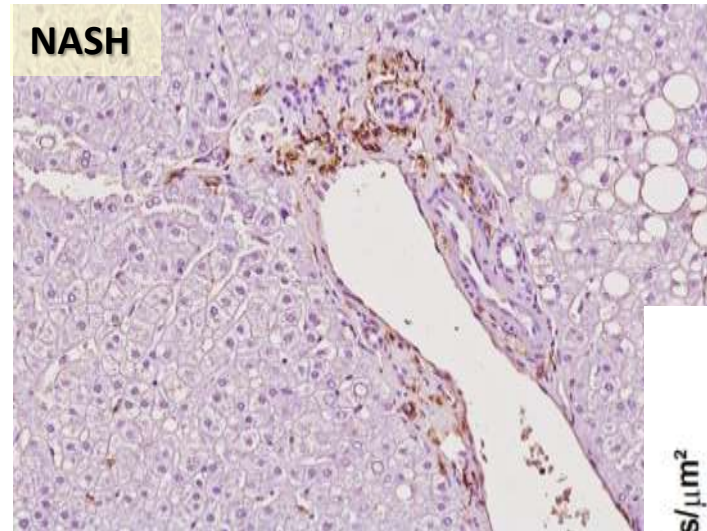
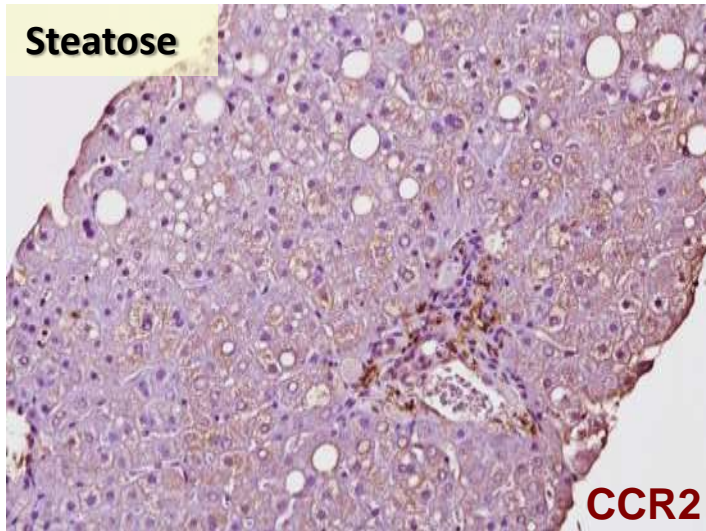
Neuer immunologischer Ansatz: Monozyten / Makrophagen in Fettleber und Fibrose

- Heterogene Populationen von Makrophagen in der Leber
- Massive Einwanderung inflammatorischer Monozyten / Makrophagen in die Leber
- Einwanderung wird über Chemokine, z.B. CCR2 – CCL2, gesteuert
- Inflammatorische Makrophagen aktivieren Sternzellen (Fibrose), fördern Hepatozytenapoptose und haben systemische Wirkungen (Atherosklerose, Insulinresistenz)

Mossanen JC / Tacke F. *Hepatology* 2016
Baek C / Tacke F. *Hepatology* 2014
Ehling J / Tacke F. *Gut* 2014
Wehr A / Tacke F. *J Immunol* 2013
Baek C / Tacke F. *Gut* 2012
Karlmark KR / Tacke F. *Hepatology* 2009
Tacke F / Randolph GJ. *J Clin Invest* 2007



Portale CCR2⁺ Makrophagen in humaner Fettleber akkumulieren bei Fibrose



Heterogenität von Makrophagen in der Leber (Maus)



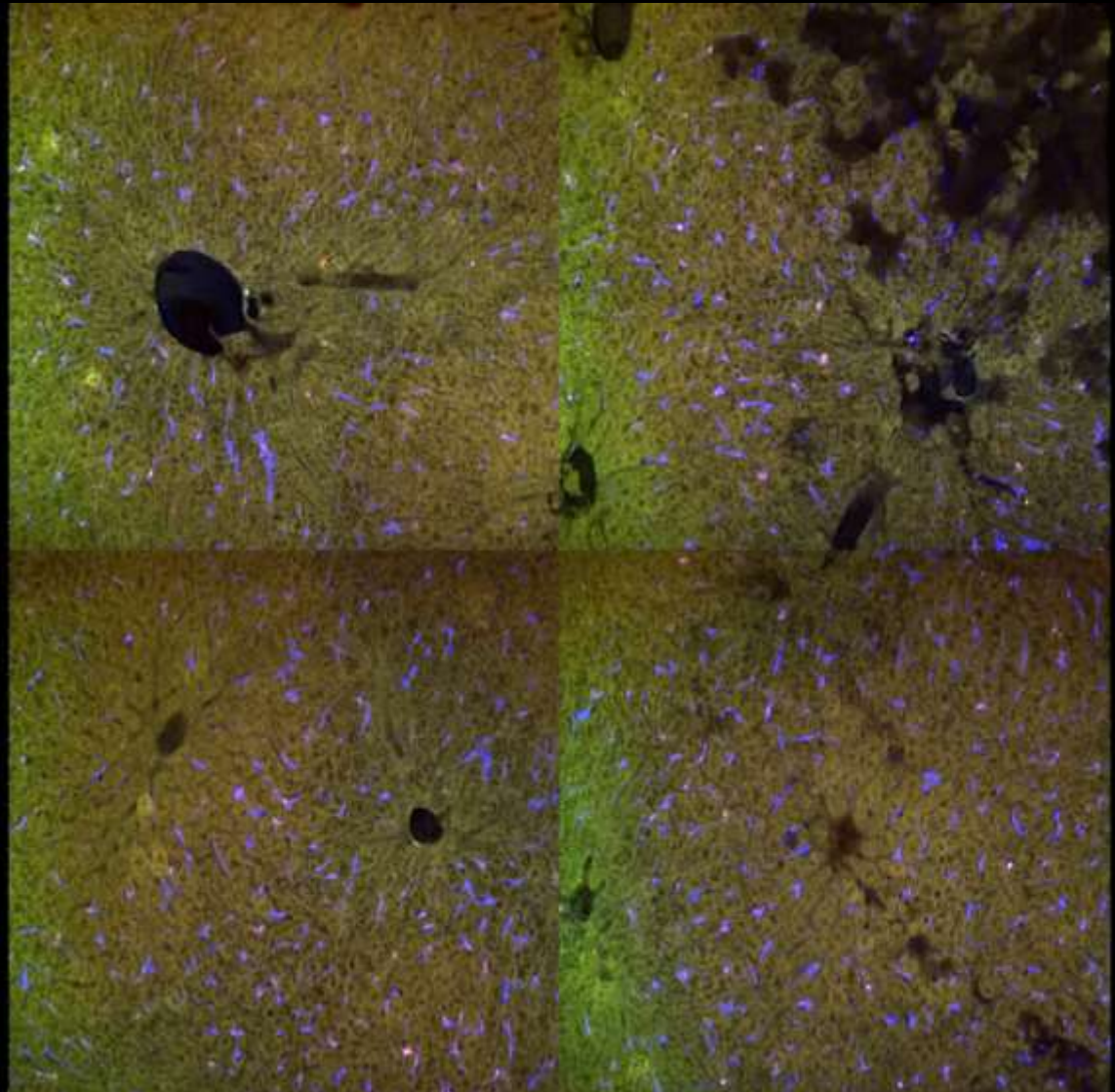
before clearing



after clearing

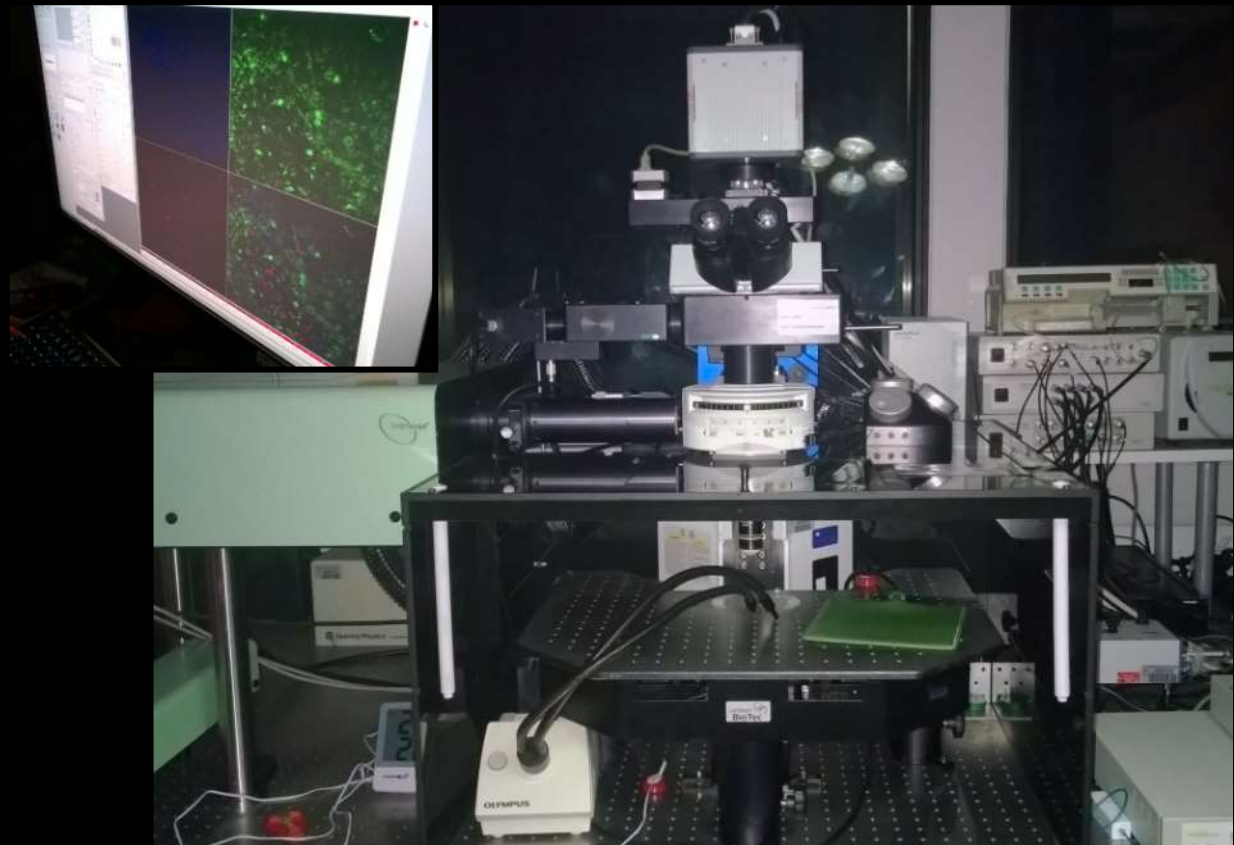
blue: F480,
collagen
red: CD11b

80 μ m



Monozyten-Makrophagen-Populationen in experimenteller Leberschädigung

Intravitale Multiphotonen-Mikroskopie



Heymann F / Tacke F. *Hepatology* 2015
Heymann F / Tacke F. *J Vis Exp* 2015

Untersuchung von Migration und Zell-Zell-Interaktionen in Echtzeit *in vivo*

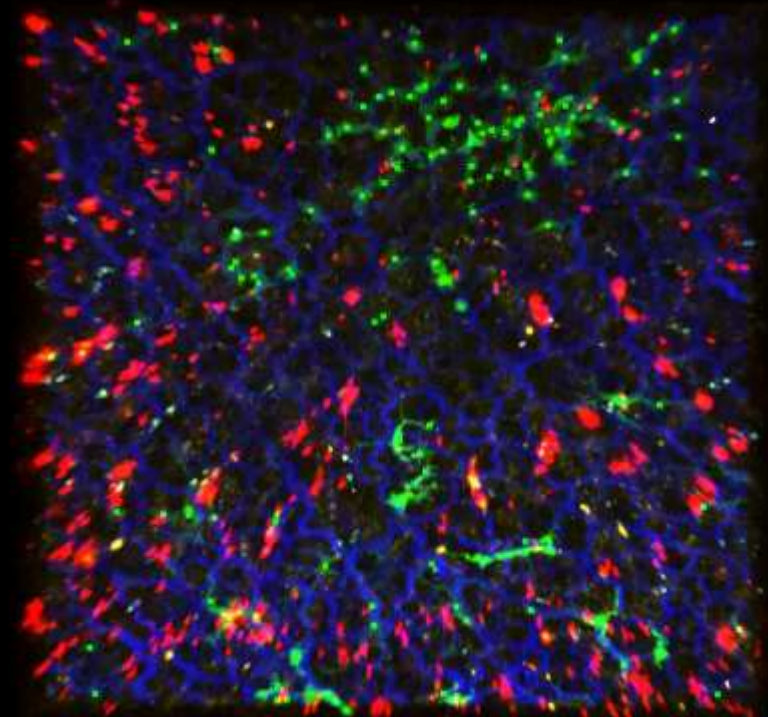
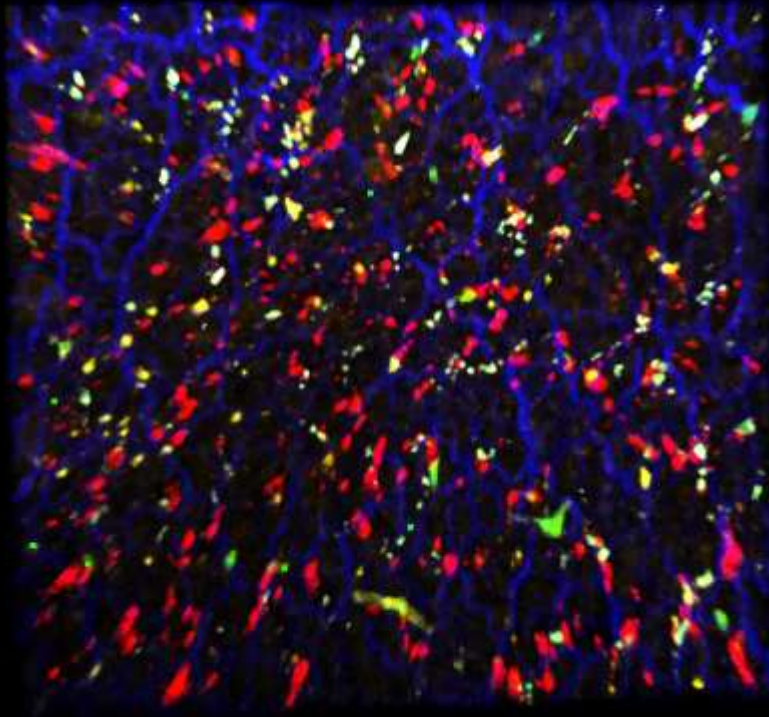
Rekrutierung CCR2⁺ inflammatorischer Monozyten in experimenteller Leberschädigung

Kontrolle

CCR2-eGFP
(reporter)

Latex particles
SHG (collagen)

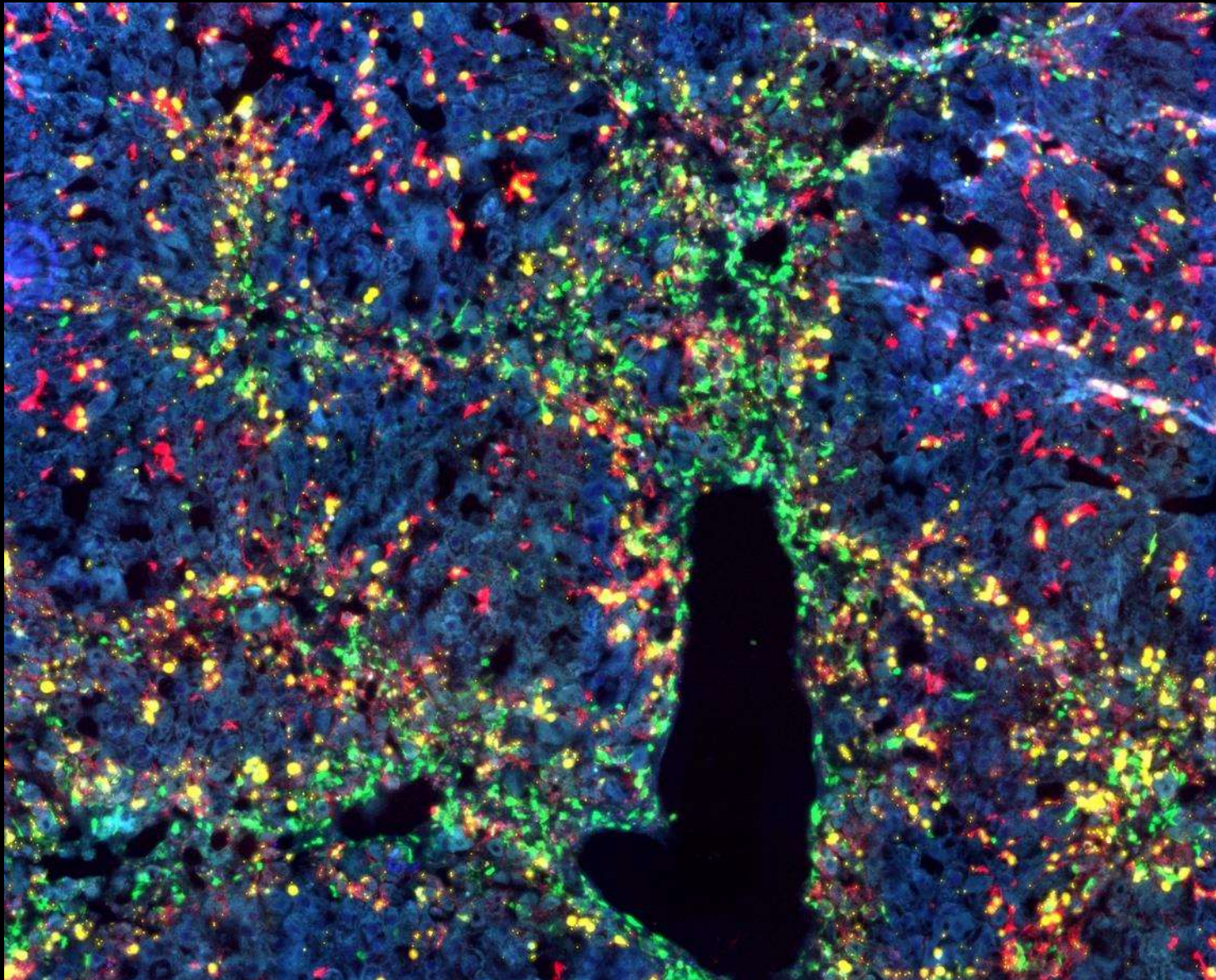
APAP 9h



- Monozyten (CCR2⁺) patrouillieren in Homöostase durch die Leber
- Monozyten akkumulieren in geschädigter Leber, formen Cluster

Mossanen JC, Krenkel O / Tacke F.
Hepatology 2016; 64(5):1667-1682

Monozyten-Makrophagen-Populationen in experimenteller Leberschädigung



■ F4/80

■ CX3CR1-eGFP

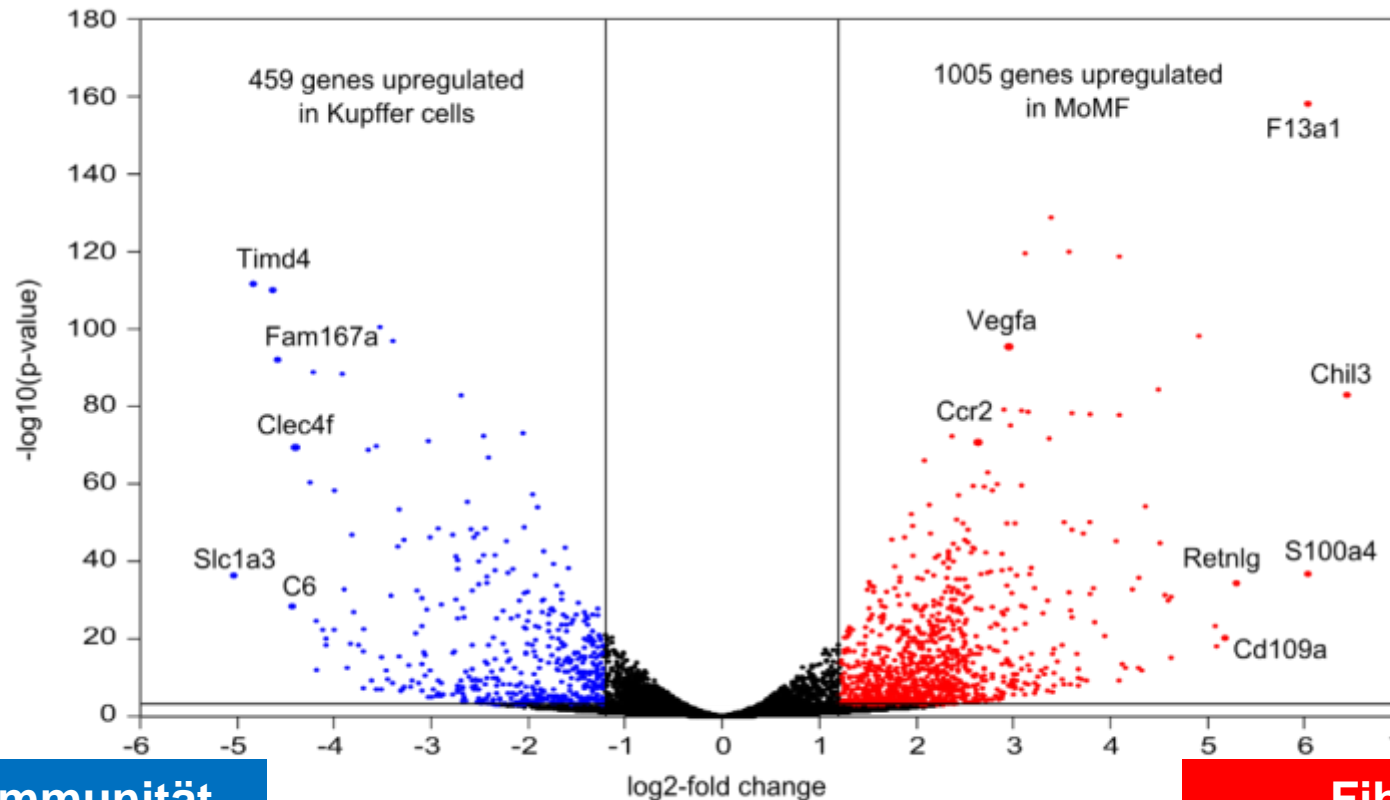
■ Latex Partikel

CCl₄ i.p.
chronisch
über 4
Wochen

Funktionelle Unterschiede zwischen Makrophagen-Populationen in NASH-Modellen

höher in Kupffer Zellen ■

■ höher in Monozyten-abhängigen Makrophagen



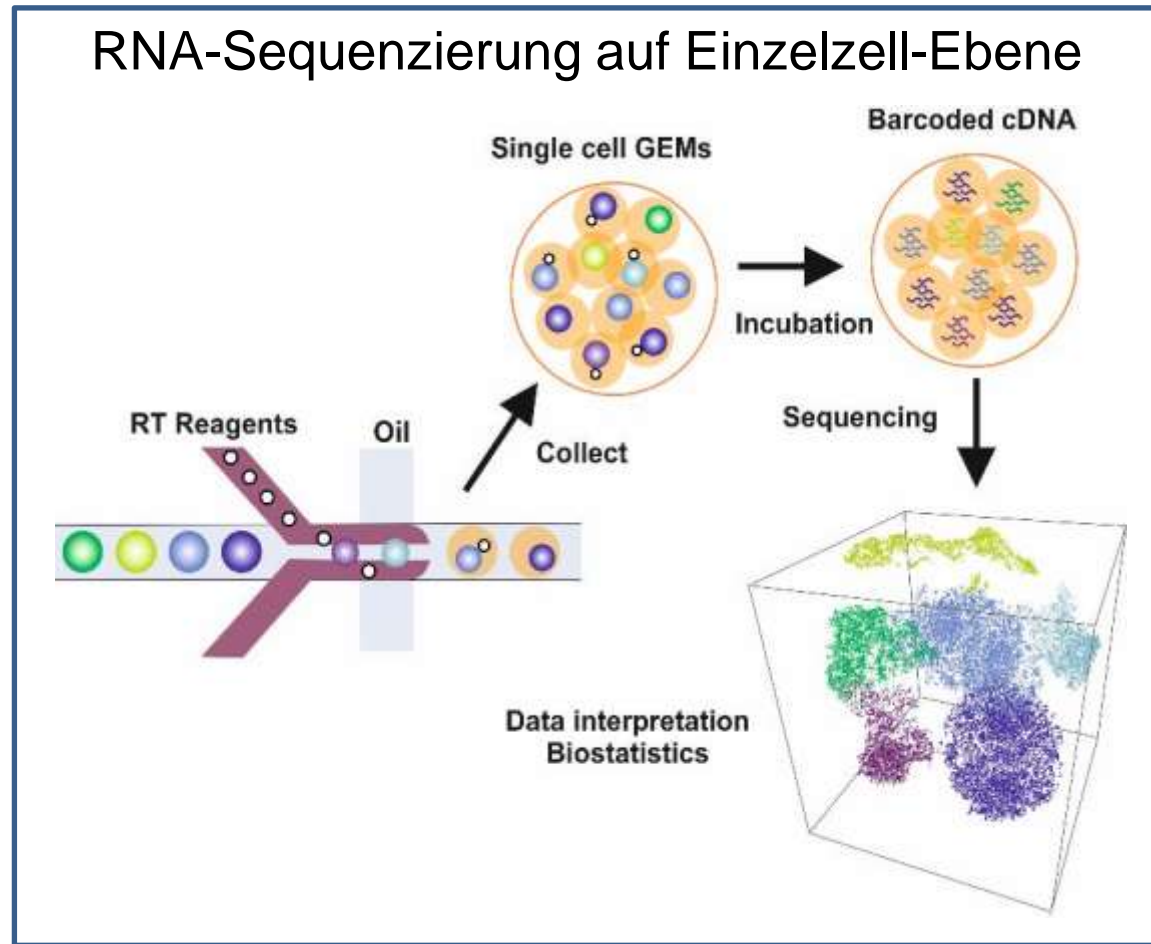
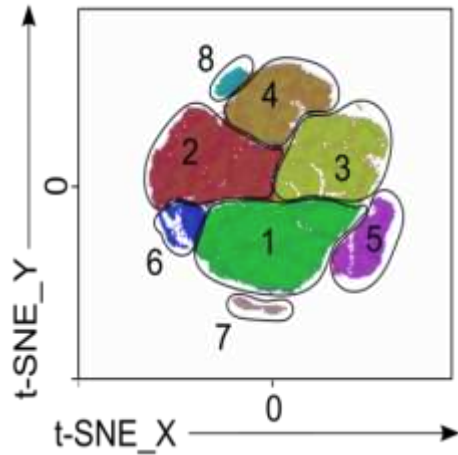
**Innate Immunität
Lipid Metabolismus**

**Fibrose
Angiogenese**

Funktionelle Unterschiede zwischen Makrophagen-Populationen in NASH-Modellen

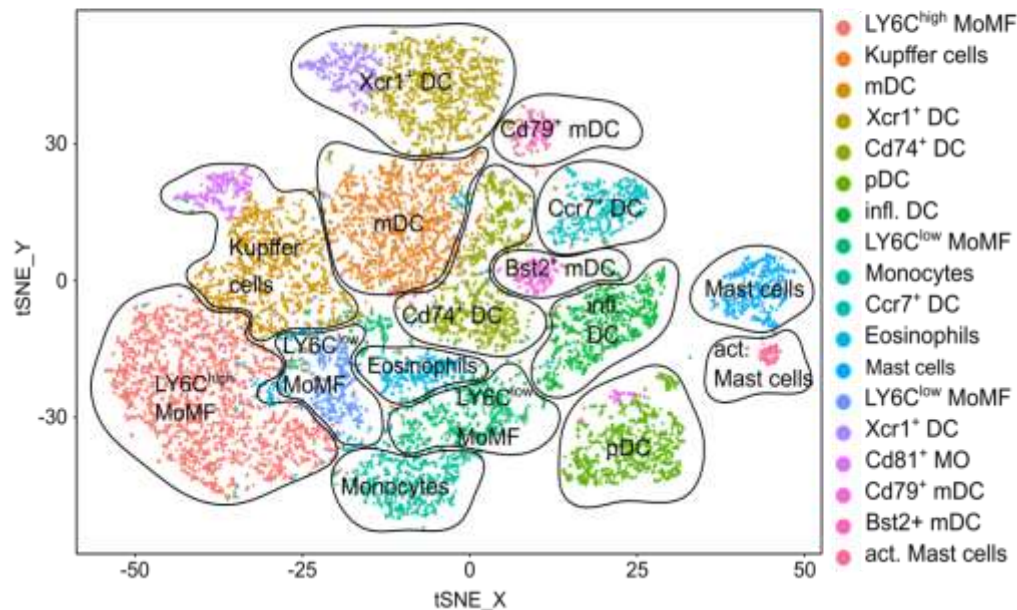
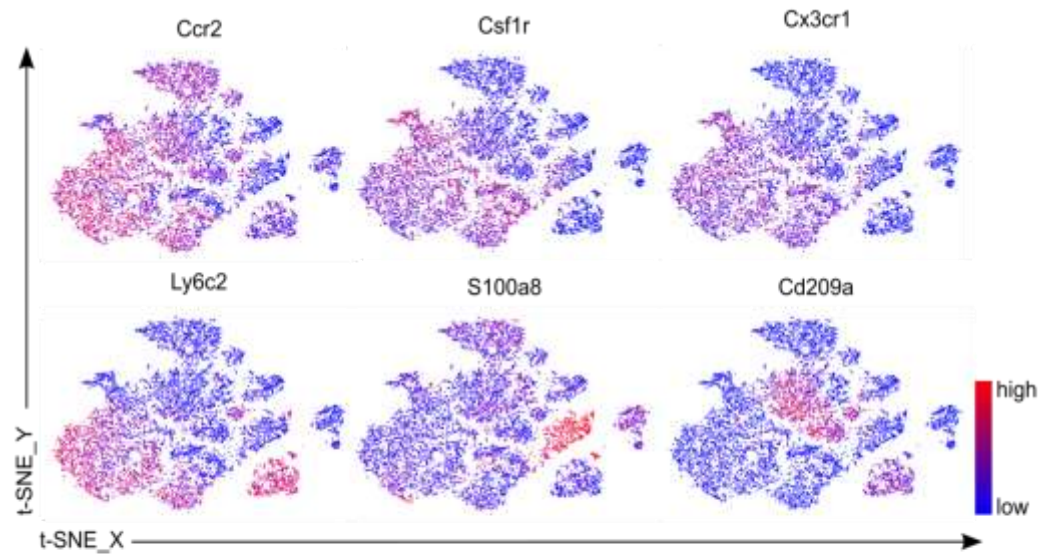


Q3 Zellisolation Core Facility

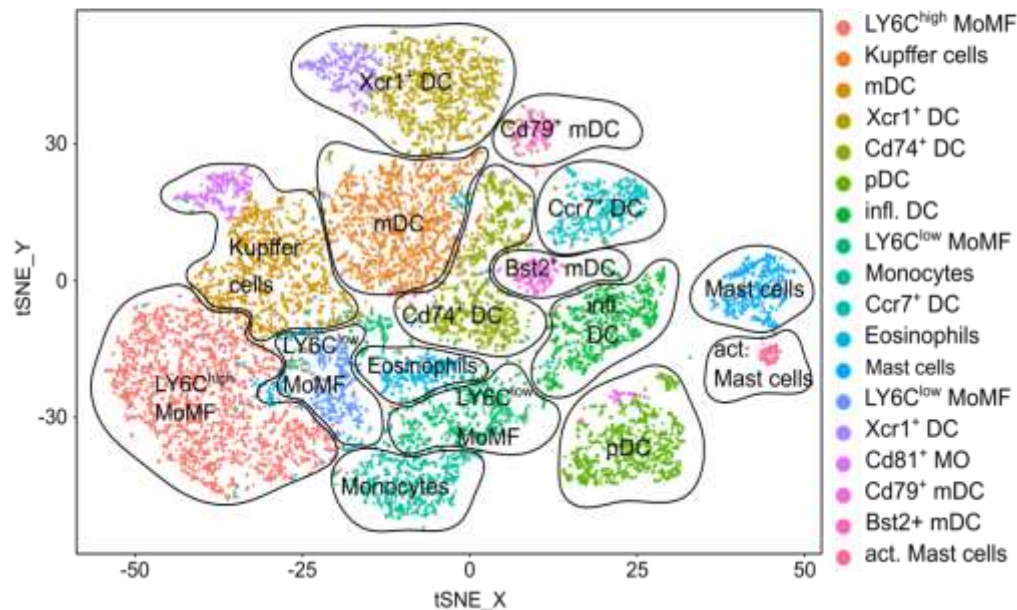
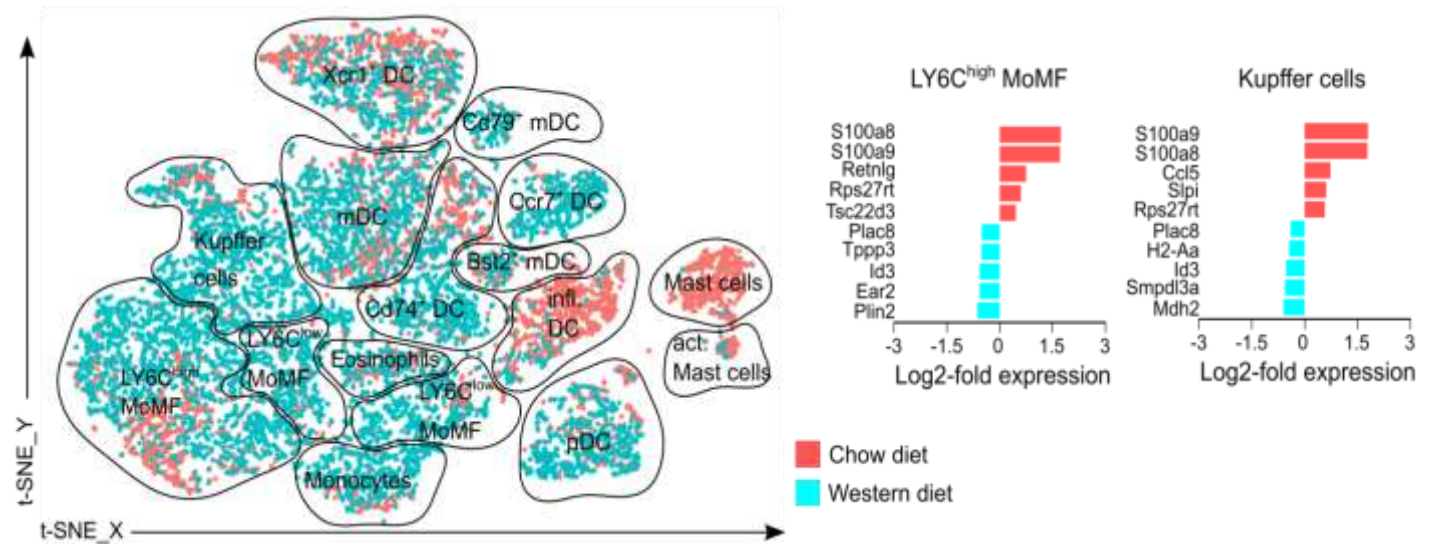


gefördert durch DFG SFB/TRR 57

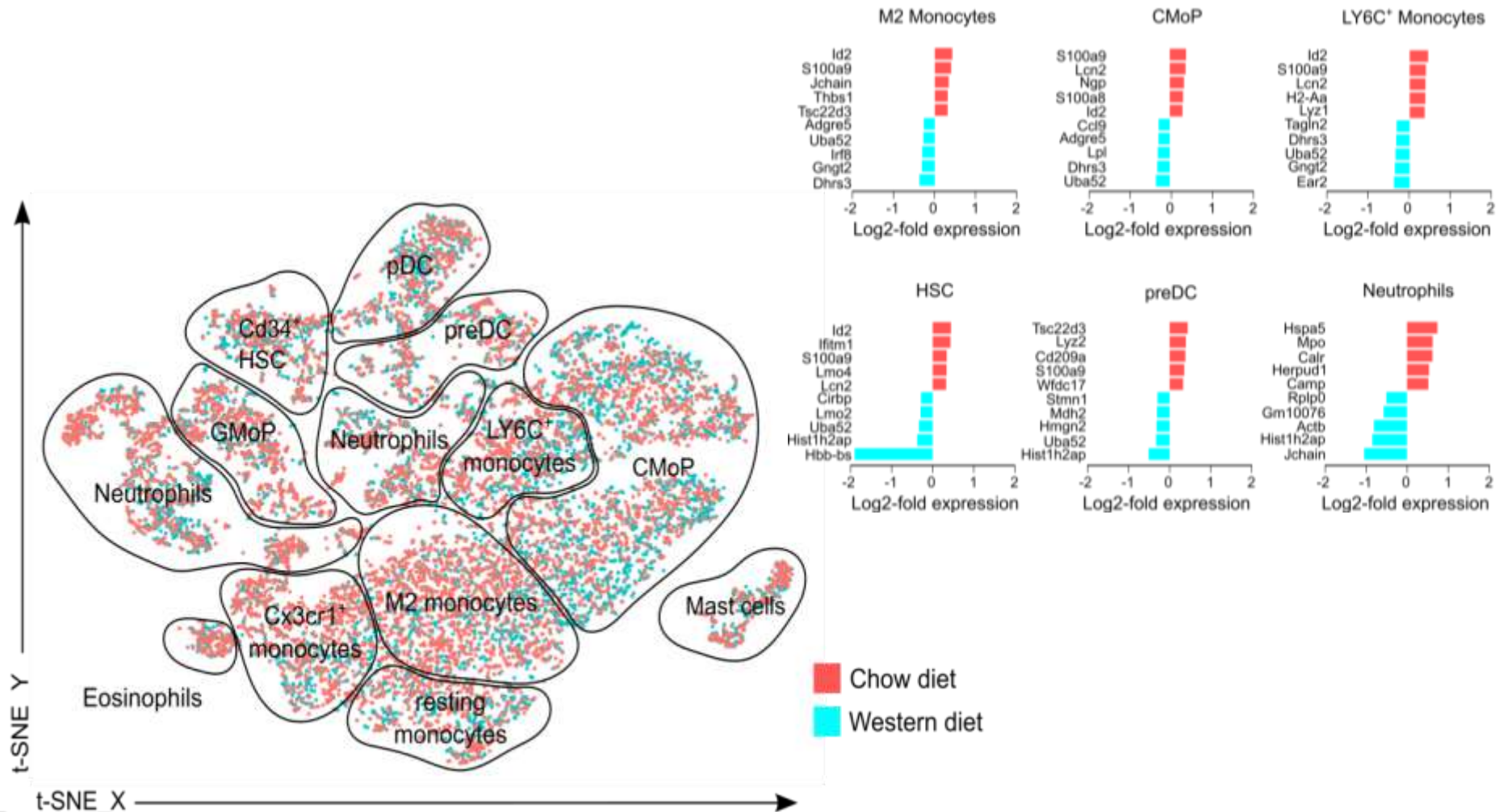
Single cell RNA Sequencing von hepatischen Makrophagen-Populationen in NASH-Modellen



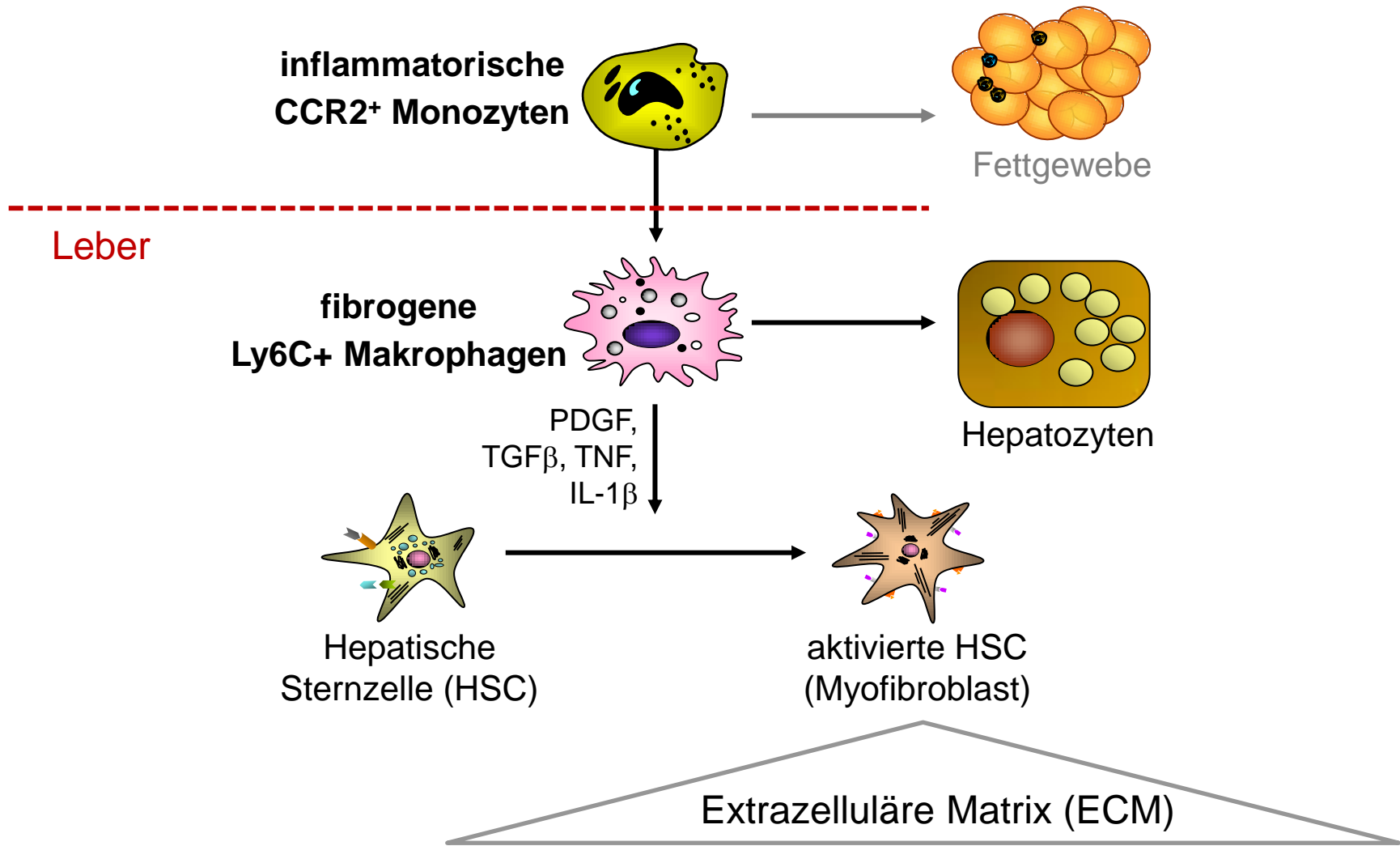
Single cell RNA Sequencing von hepatischen Makrophagen-Populationen in NASH-Modellen



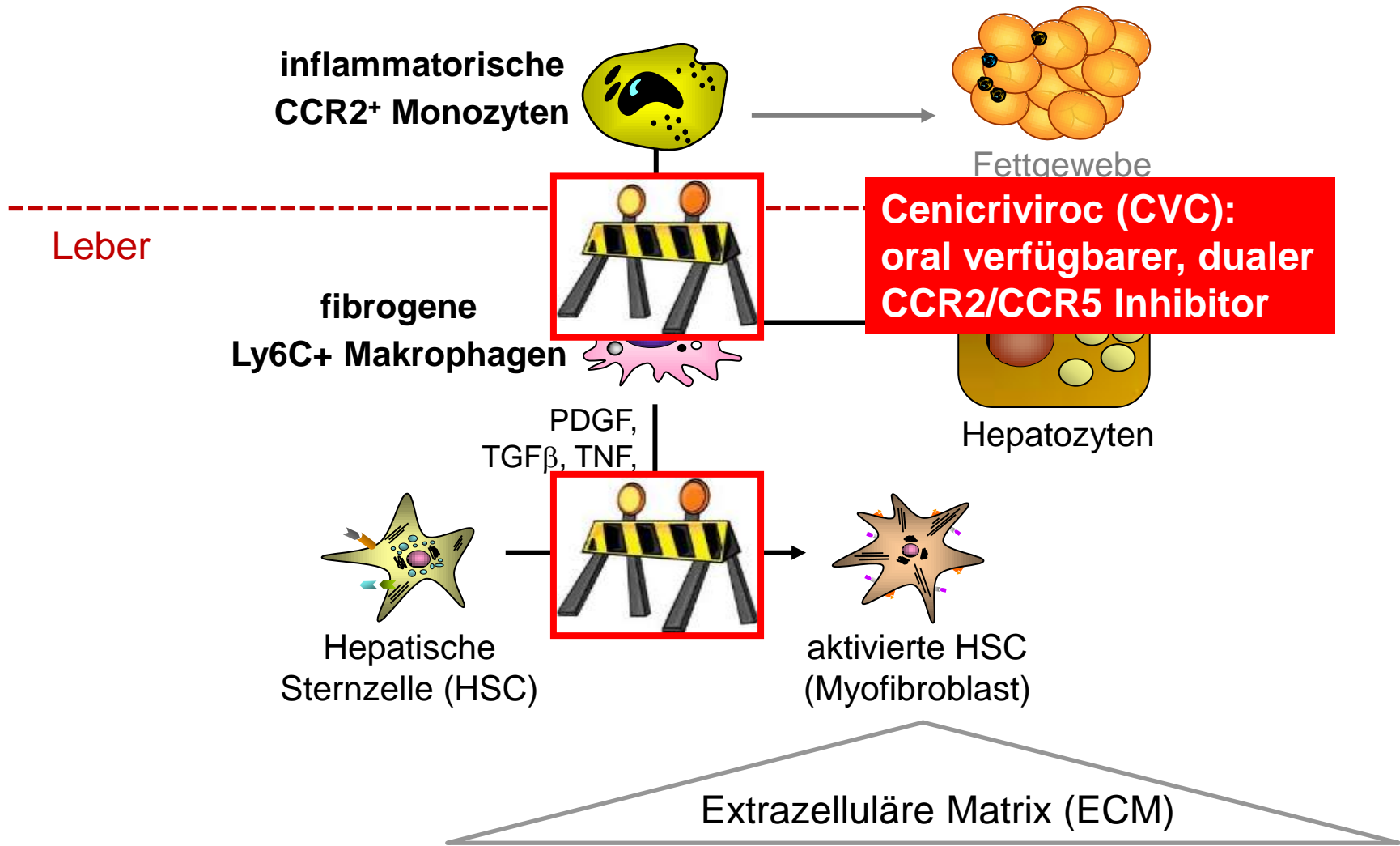
Single cell RNA Sequencing von Knochenmarks-Monozyten-Populationen in NASH-Modellen



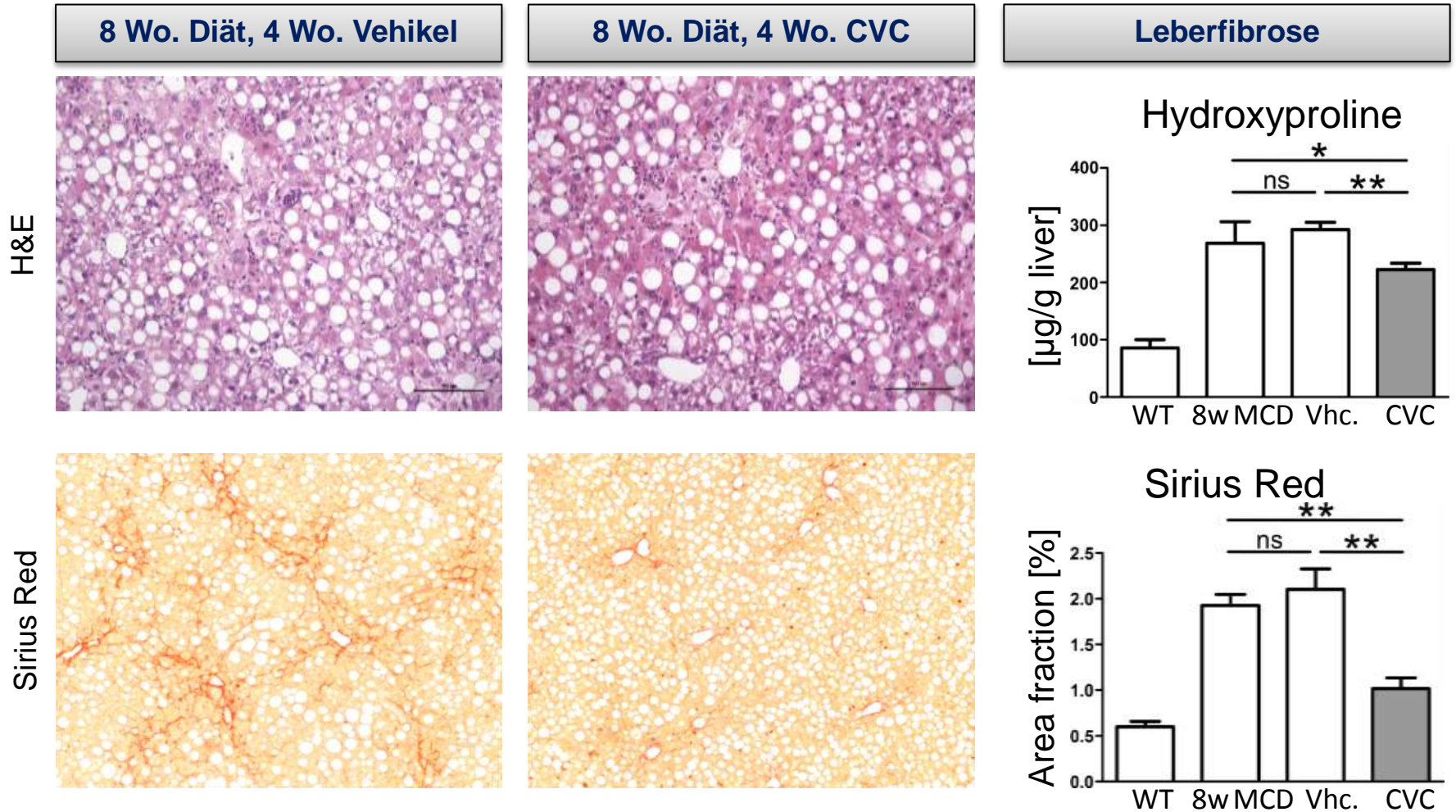
Monozyten / Makrophagen Populationen in Fettleber und Fibrose



Monozyten / Makrophagen Populationen in Fettleber und Fibrose



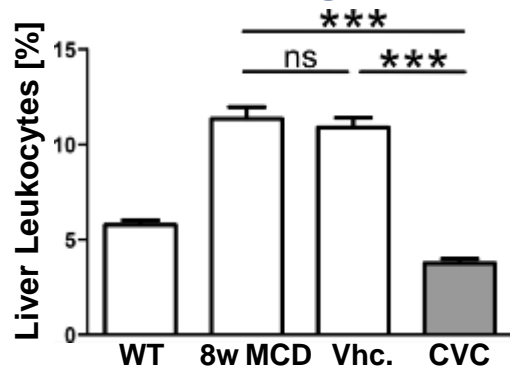
Evaluation des CCR2/CCR5-Inhibitors CVC in experimenteller Fettleber und Fibrose



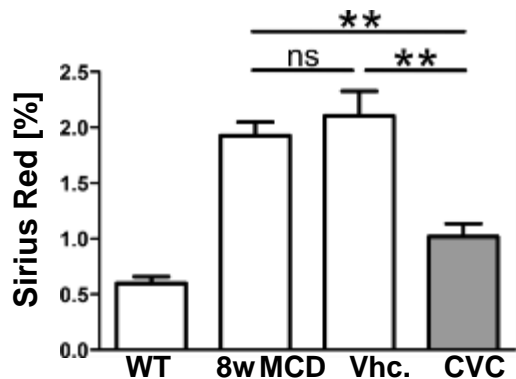
Translation in die Klinik: CCR2/5-Inhibitor Cenicriviroc in Steatohepatitis und Fibrose

Mausmodell NASH (MCD)

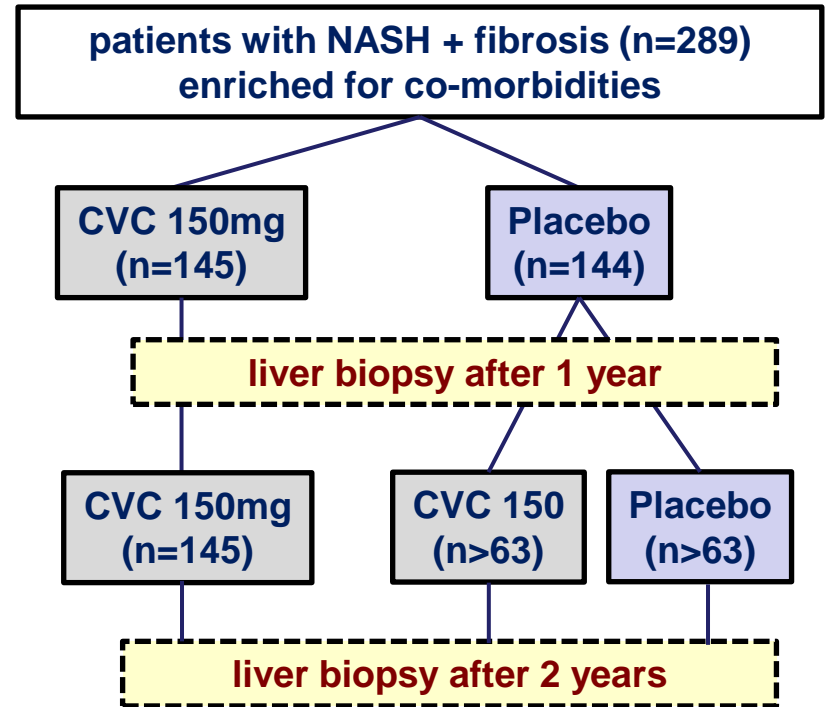
Leber-Makrophagen reduziert



Leberfibrose reduziert



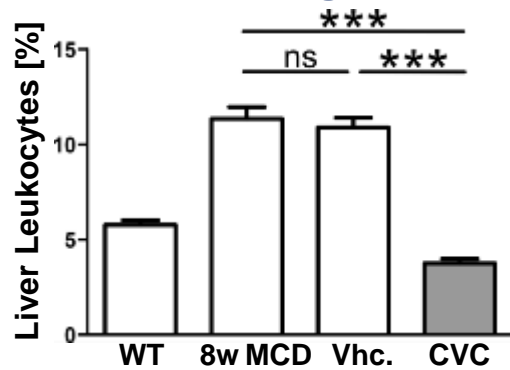
Klinische Studie Phase 2b (*laufend*)



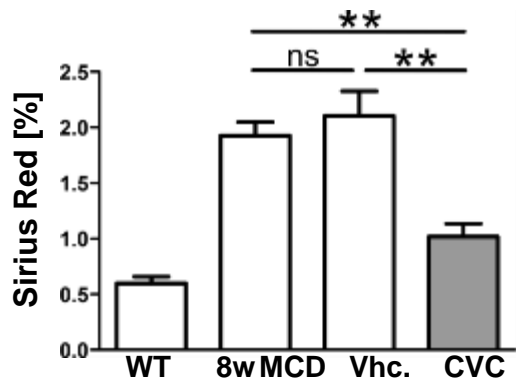
Translation in die Klinik: CCR2/5-Inhibitor Cenicriviroc in Steatohepatitis und Fibrose

Mausmodell NASH (MCD)

Leber-Makrophagen reduziert



Leberfibrose reduziert



Klinische Studie Phase 2b (laufend)

patients with NASH + fibrosis (n=289)
enriched for co-morbidities

CVC 150mg
(n=145)

Placebo
(n=144)

liver biopsy after 1 year

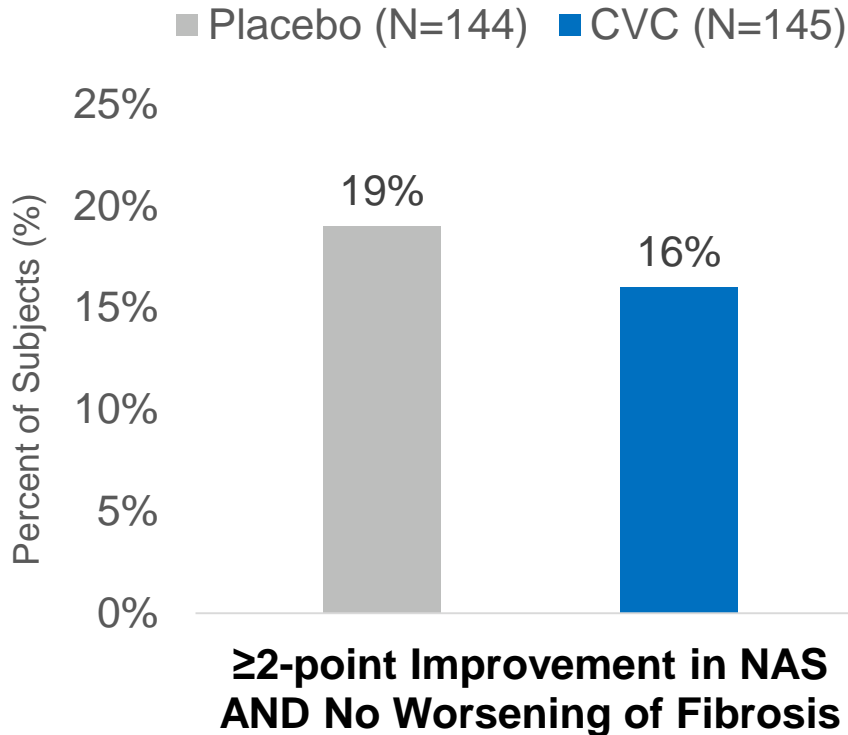
Zwischenergebnis nach 1 Jahr:

- 126 + 126 auswertbare Biopsien
- 33% F1, 29% F2, 38% F3 Fibrose;
52% Diabetes, BMI ~34 kg/m²

#LB-1, AASLD 2016

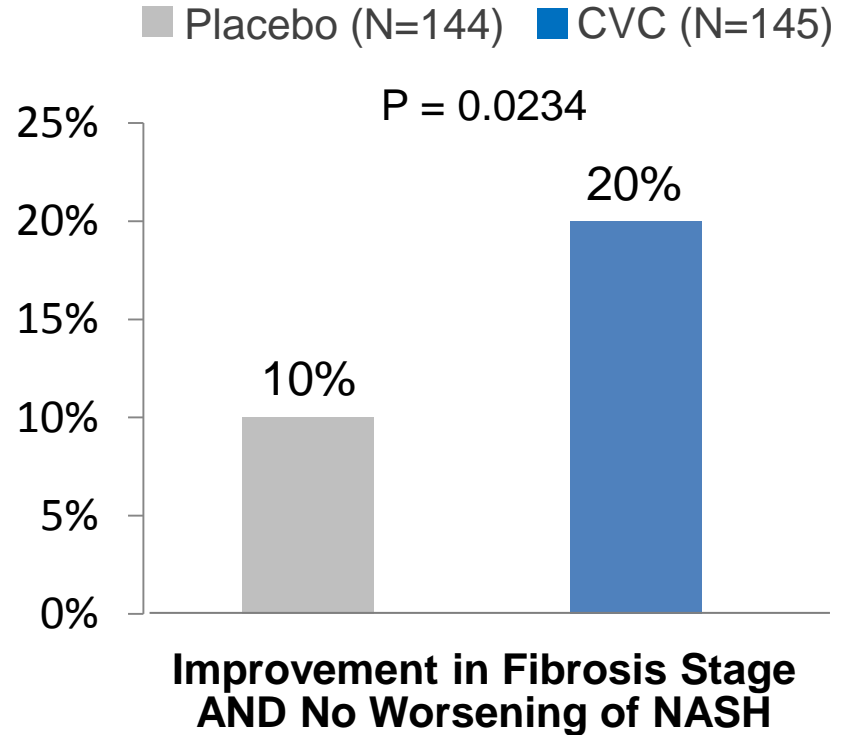
CCR2/5-Inhibitor Cenicriviroc in Patienten mit Steatohepatitis und Fibrose

Verbesserung Steatohepatitis-Score



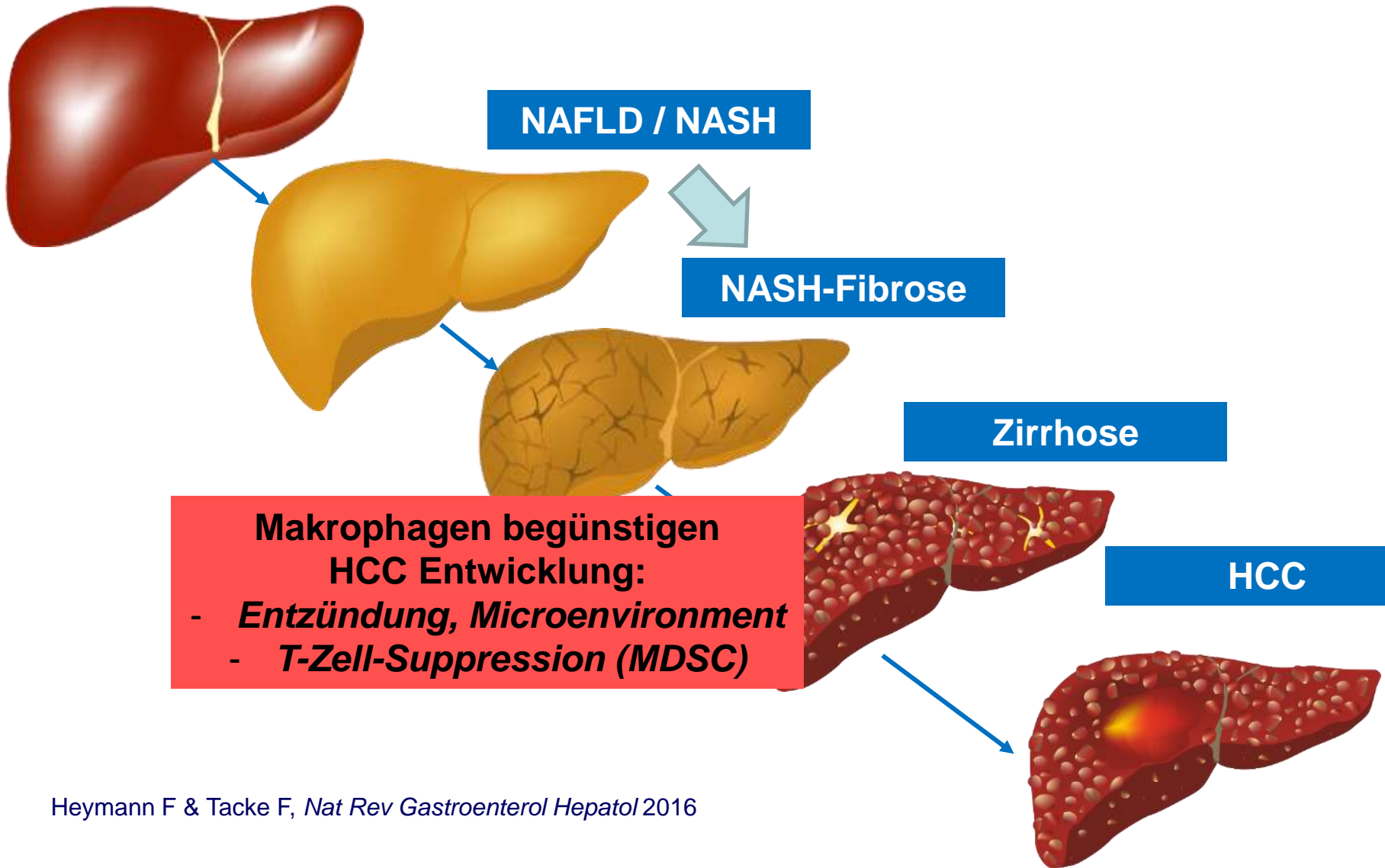
NASH Resolution: 8% vs. 6% (n.s.)

Verbesserung Fibrose-Score



2-Jahres-Daten akzeptiert für
„Plenary Session“ bei der
EASL-Tagung 2018

Tumor-fördernde Funktionen von Makrophagen in der Transition von chronischer Entzündung zu HCC



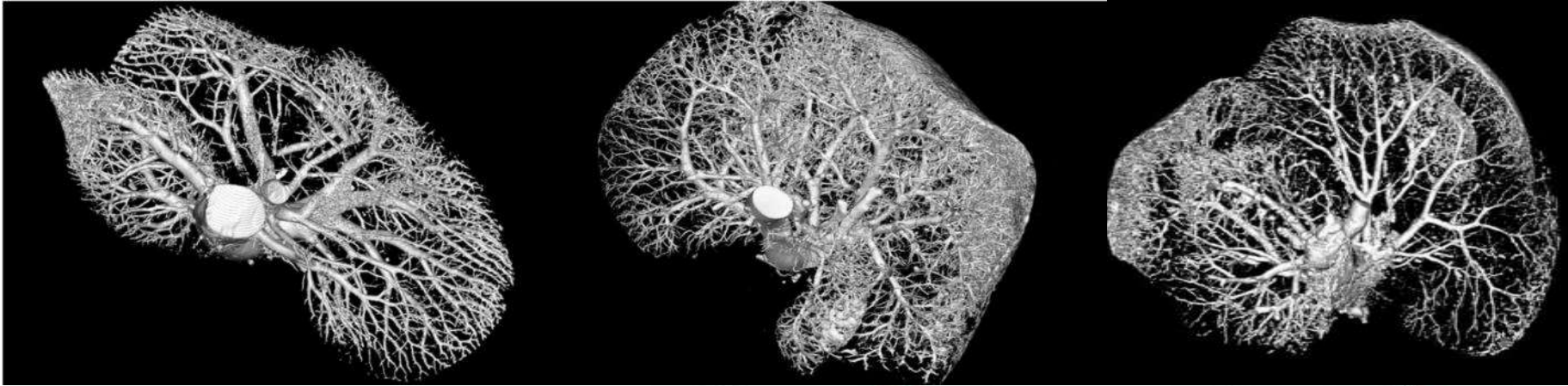
Pharmakologische Hemmung von CCL2 senkt Angiogenese in der Leberfibrose

Kontrolle

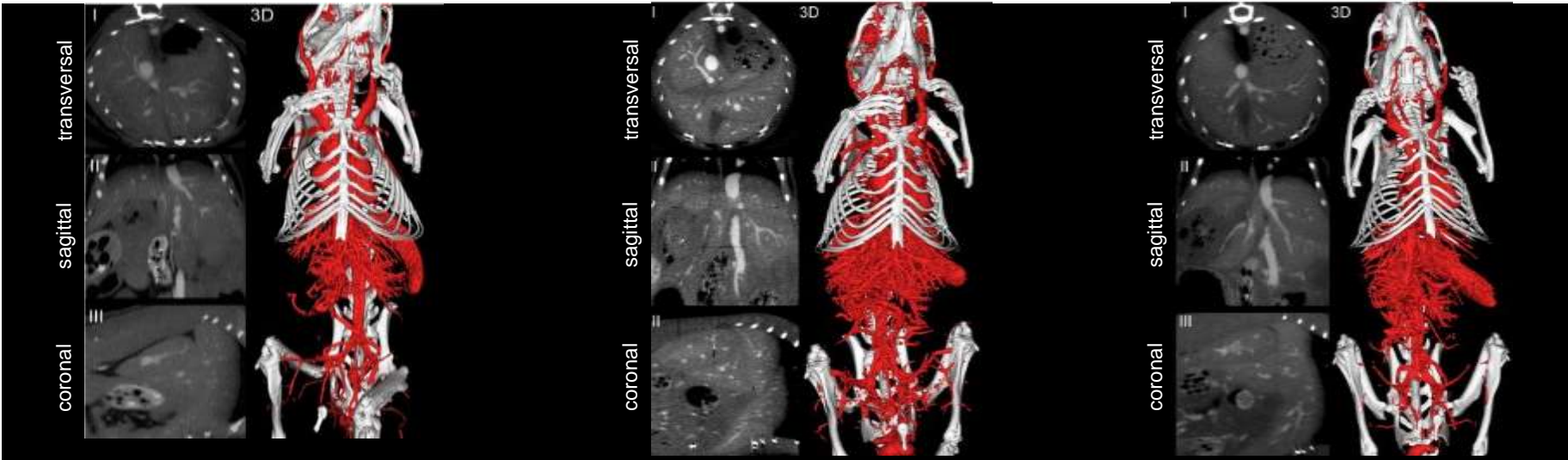
6 Wochen CCl₄

6 Wochen CCl₄ + mNOX

ex vivo CT scan



in vivo μ CT scan



mNOX: muriner Chemokin CCL2 Inhibitor

Pharmakologische Hemmung von CCL2 senkt Angiogenese im Fibrose-HCC Modell

fibrosis-liver cancer model (24 wks.)

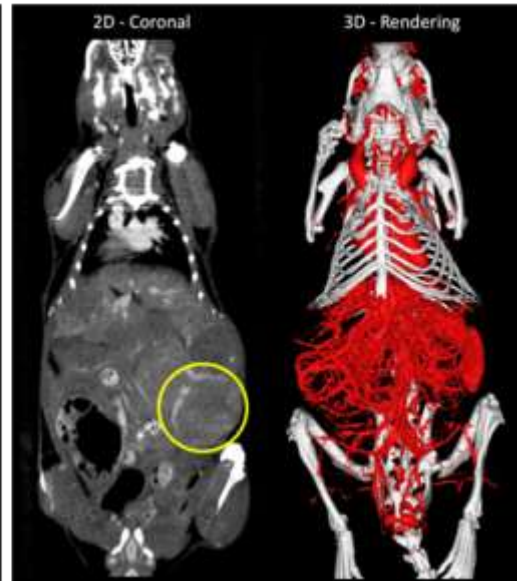
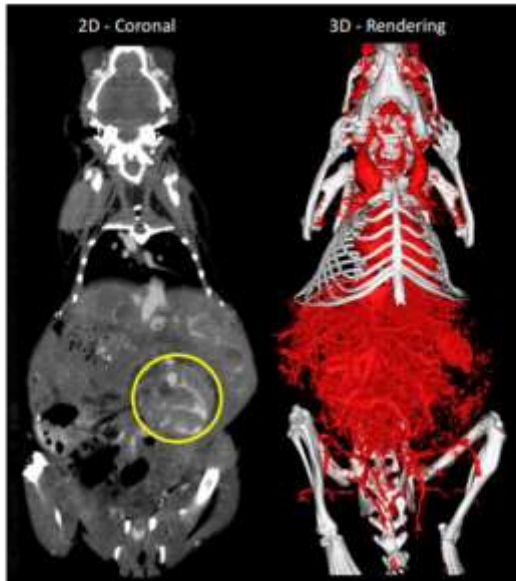
vehicle

CCL2 inhibition

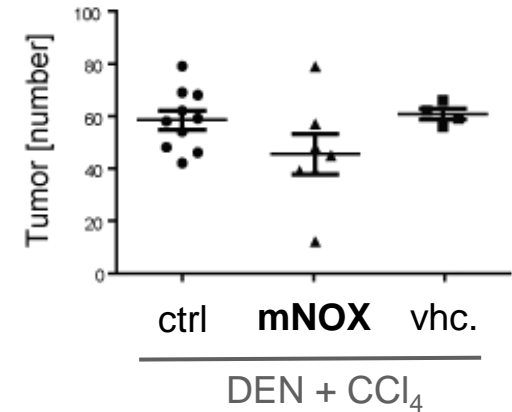
tumor load



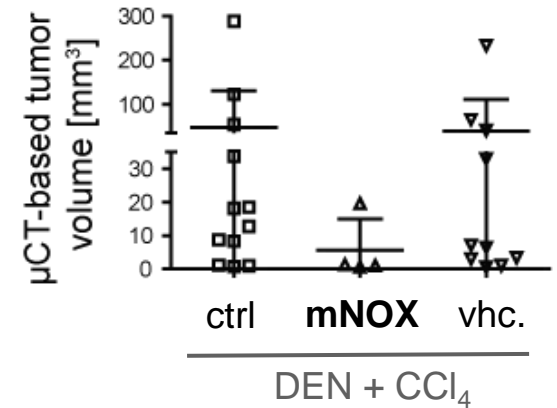
vascularisation (μCT)



Tumorzahl

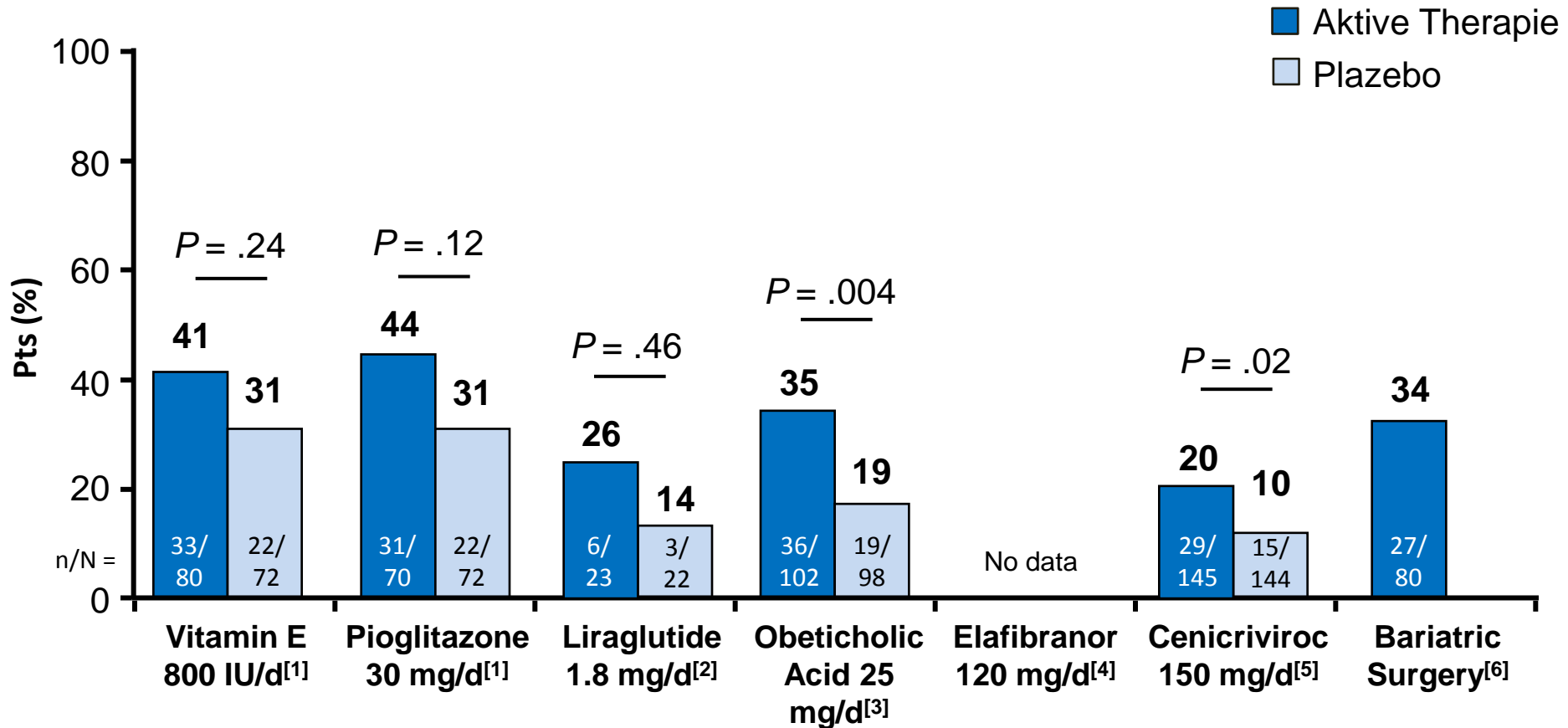


Tumolvolumen



Ergebnisse von publizierten NASH-Studien: Endpunkt "Verbesserung der Fibrose"

keine Head-to-Head Studien, unterschiedliche Therapiedauer



1. Sanyal AJ, et al. N Engl J Med. 2010;362:1675-1685. 2. Armstrong MJ, et al. Lancet. 2016;387:679-690. 3. Neuschwander-Tetri BA, et al. Lancet. 2015;385:956-965. 4. Ratziu V, et al. Gastroenterology. 2016;150:1147-1159. 5. Sanyal AJ, et al. AASLD 2016. Abstract LB-1. 6. Lassailly G, et al. Gastroenterology. 2015;149:379-388.

Fazit für Klinik und Praxis:

Aktuelle und künftige Therapieoptionen bei Fettleber

Aktuelle Therapie: Gewichtsreduktion, Ernährungsumstellung, Diabetestherapie (GLP1-Agonist) und Lifestyle-Veränderungen

Zukünftige Therapie: metabolische (FXR Agonisten / OCA, PPARa/d Agonisten / Elafibranor, Darm-Leber-Achse) + antifibrotische (Chemokine / CVC, Entzündungsaktivierung ASK1 / Selonsertib) Ansatzpunkte

Monozyten/Makrophagen erfüllen Schlüsselfunktionen in der Progression von Lebererkrankungen von Entzündung zur Fibrose und zum Karzinom – und sind vielversprechender Ansatzpunkt neuer Biomarker sowie neuartiger Therapiekonzepte in Fettleber, Fibrose und Tumorerkrankungen

Überwachung für hepatische (Zirrhose, HCC) und extrahepatische (kardiovaskulär, Malignome) Komplikationen ist obligat

Danksagung

Tacke Labor

Dr. Jana Mossanen
Dr. Felix Heymann
Dr. Matthias Bartneck
Dr. Anke Pfeiffer
Dr. Alexander Wehr
Patricia Niemietz
Klaudia Warzecha
Julia Peusquens
Oliver Krenkel
Aline Roggenkamp
Tobias Püngel
Peter Schrammen
Marlene Kohlhepp
Julia Onstein

Q3 Zellisolation

Sibille Sauer-Lehnen
Carmen Tag
Prof. Ralf Weiskirchen



UNIKLINIK
RWTHAACHEN

AG Intensivmedizin

PD Dr. Alexander Koch

Dr. Jan Brünsing
Dr. Lukas Bündgens
Dr. Ulf Herbers

Prof. Dr. Christian Trautwein

Prof. Dr. Tom Lüdde

Prof. Dr. Thomas Longerich

Prof. Dr. Ulf Neumann

Drittmittel-Geber



- Ta434/3-1 – HCC
- Ta434/5-1 – ALF
- SFB/TRR57 – Fibrose



IZKF Interdisziplinäres
Zentrum für
Klinische Forschung