XII CURSO AVANCES EN INFECCION VIH Y HEPATITIS VIRALES

Presente y futuro del tratamiento del NASH y terapias farmacológicas

Juan Turnes

Servicio de Aparato Digestivo

Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra

SERVIZO GALEGO de SAÚDE | Xerencia de Xestión Integrada de Pontevedra e O Salnés

Fundación Biomédica Galicia Sur

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA Galicia Sur

Dianas del tratamiento del NASH

1. Obesidad:
   a) Modificación de estilo de vida: dieta y ejercicio
   b) Cirugía bariátrica
2. Síndrome metabólico:
   a) Resistencia a la insulina / DMT2
   b) HTA
   c) Dislipemia
3. Enfermedad hepática: reducir la inflamación y prevenir la progresión de la fibrosis
4. Reducción de las complicaciones hepáticas a largo plazo: cirrosis y hepatocarcinoma

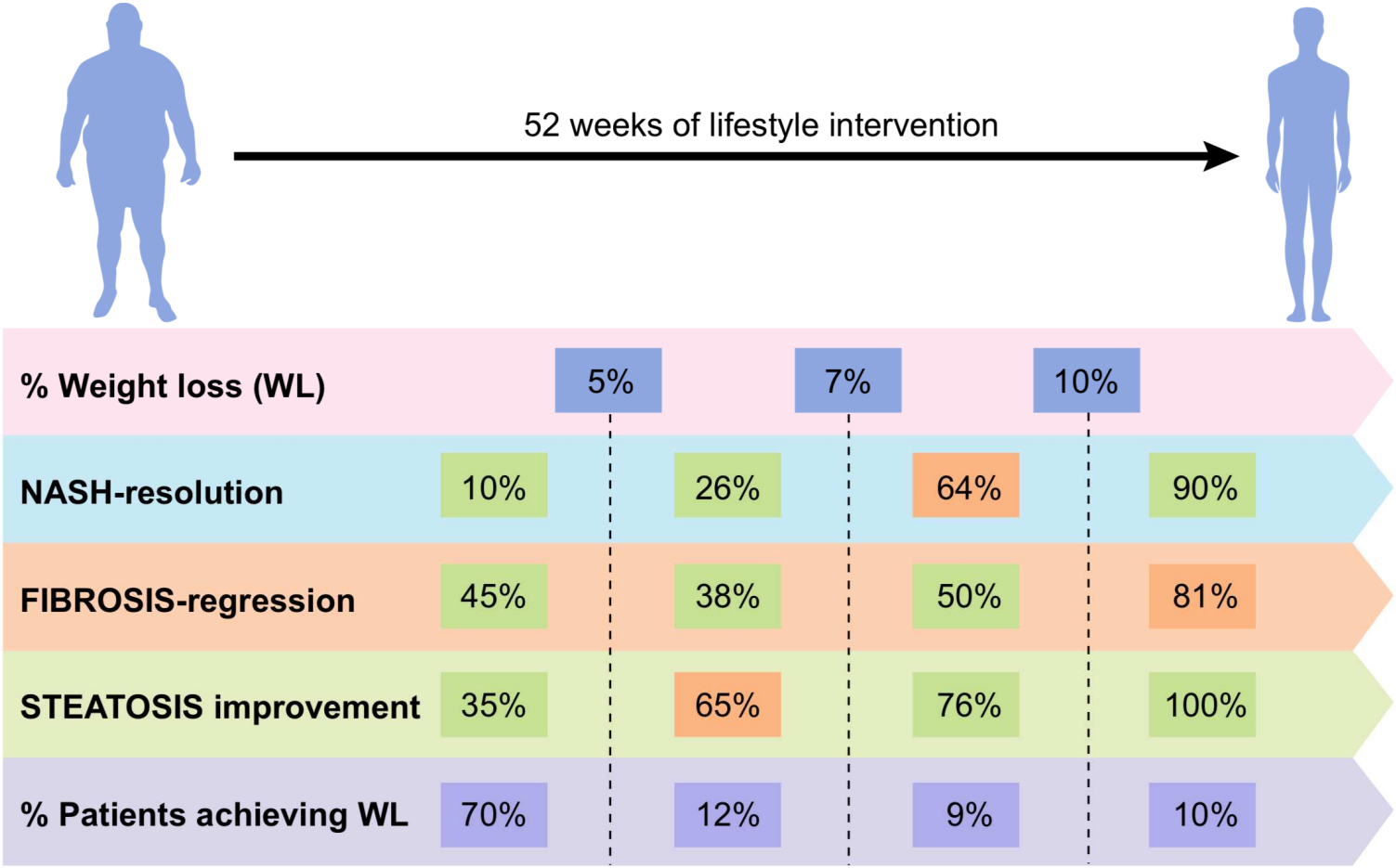
Dianas del tratamiento del NASH

1. Obesidad:
   a) Modificación de estilo de vida: dieta y ejercicio
   b) Cirugía bariátrica
2. Síndrome metabólico:
   a) Resistencia a la insulina / DMT2
   b) HTA
   c) Dislipemia
3. Enfermedad hepática: reducir la inflamación y prevenir la progresión de la fibrosis
4. Reducción de las complicaciones hepáticas a largo plazo: cirrosis y hepatocarcinoma

Recomendaciones dietéticas

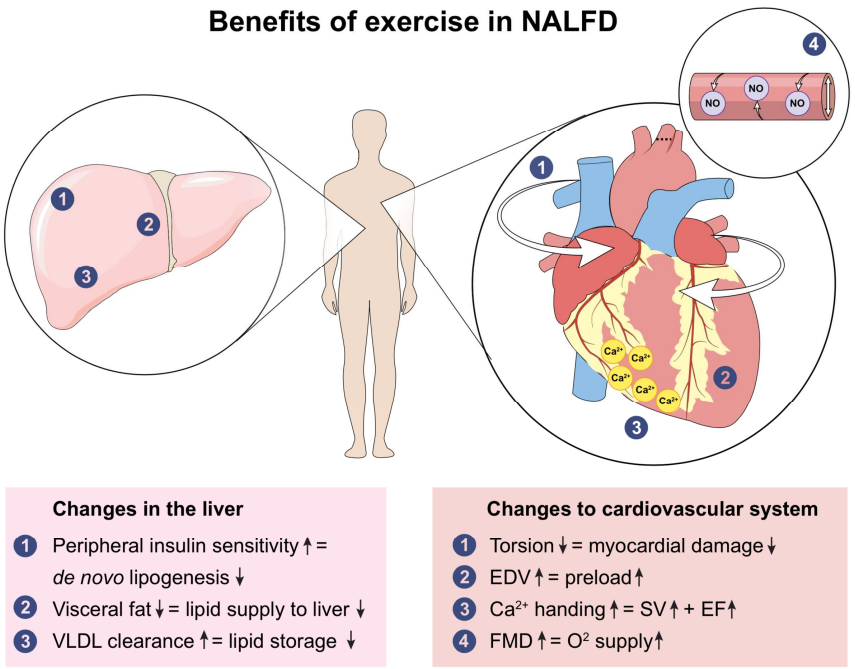
- Reducir la ingesta de calorías: 1.200-1.800 kcal/d o bien disminuir 500-700 kcal/d respecto al basal.
- Dietas recomendadas:
  - Dieta mediterránea
  - Grasas: baja en grasa?, reducir grasas saturadas y aumentar MUFA, n-3 FA.
  - Baja en hidratos de carbono?
  - Alto contenido en fibra
- Reducir el consumo de azucares refinados: sucrosa, fructosa … bebidas azucaradas.
- Recomendar el consumo de café
- Posible utilidad de suplementos de ácidos omega-3

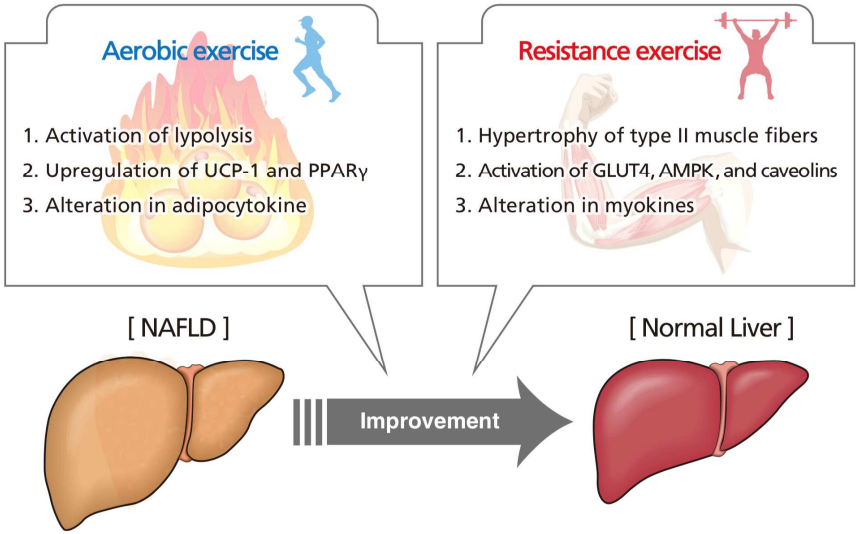
Relación entre la pérdida de peso y la mejoría histológica



Romero-Gómez M et al, J Hepatol 2017;67:829-846

Efectos beneficios del ejercicio: más allá de la pérdida de peso





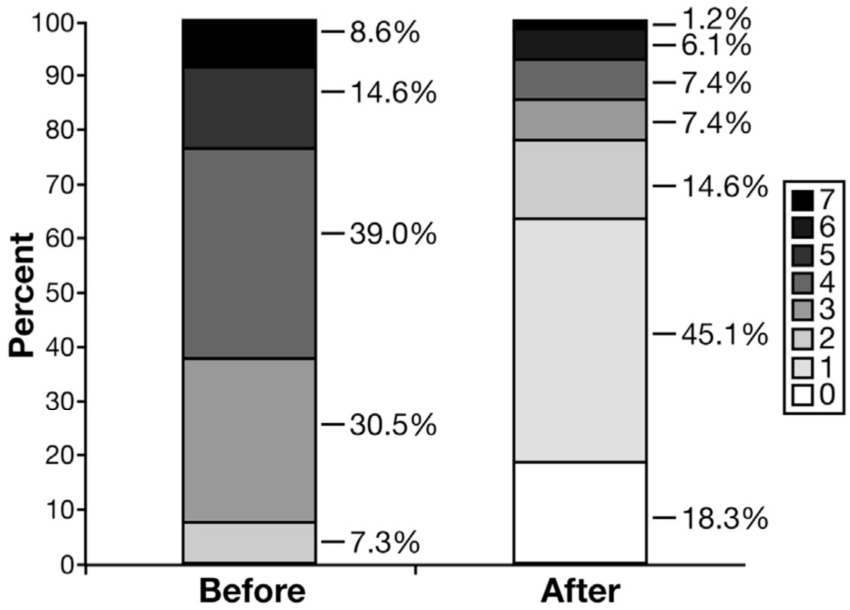
Romero-Gómez M et al, J Hepatol 2017;67:829-846

Hashida R et al, J Hepatol 2017;66(1):142-152

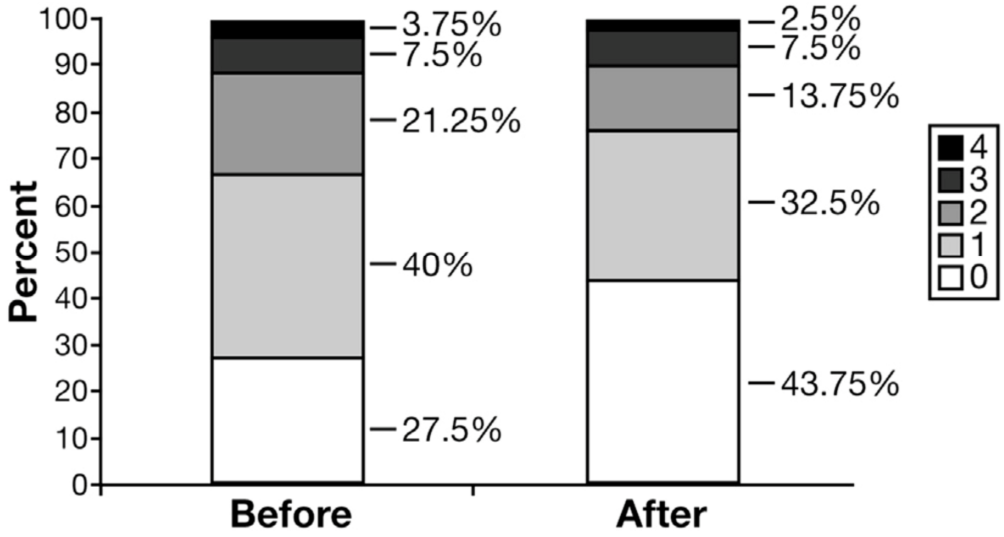
La cirugía bariátrica resuelve el NASH en pacientes con obesidad mórbida

- 82 pacientes operados con biopsias pareadas: basal y a los 12 meses

Inflamación: NAS score

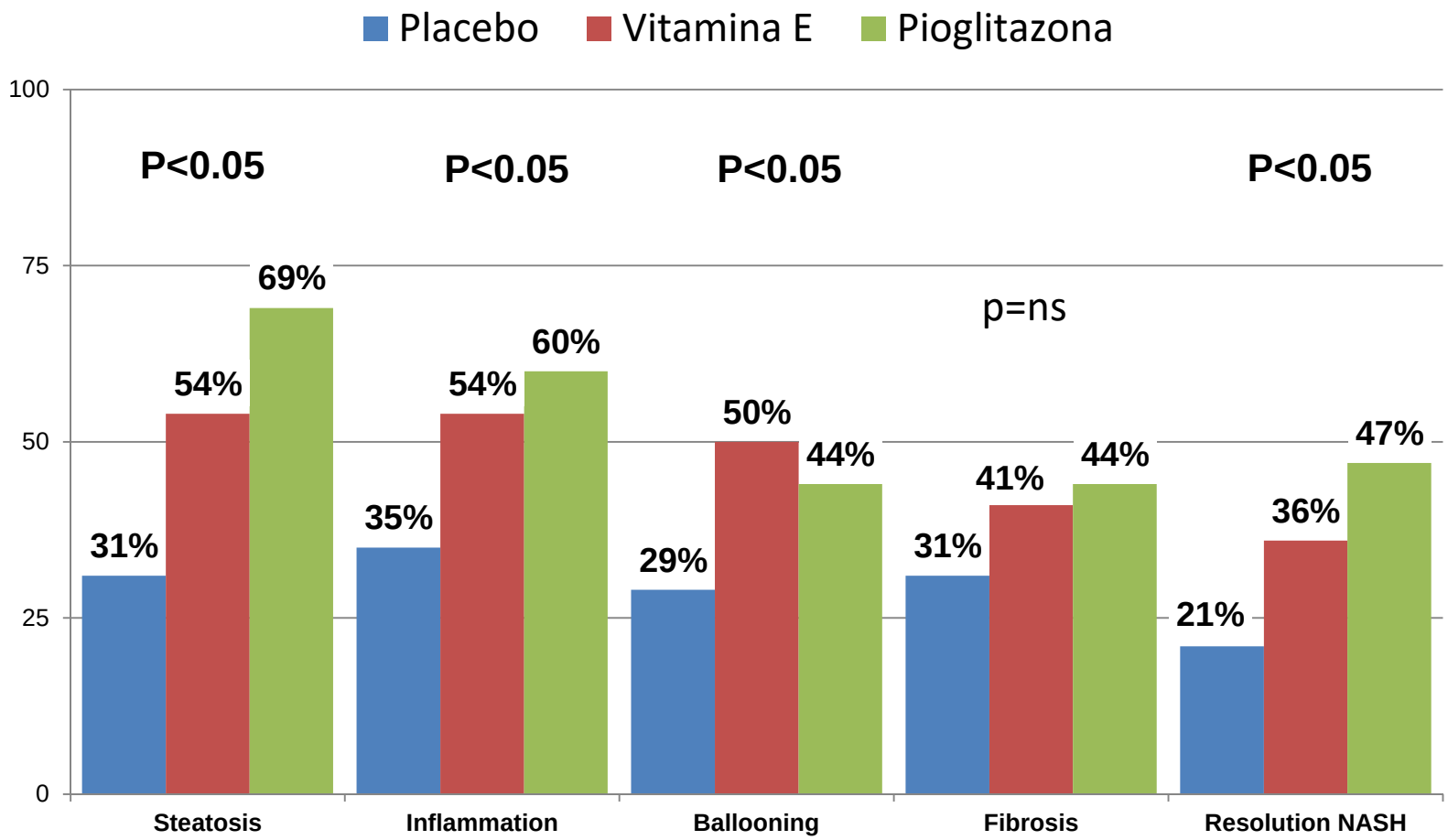


Evolución de la fibrosis



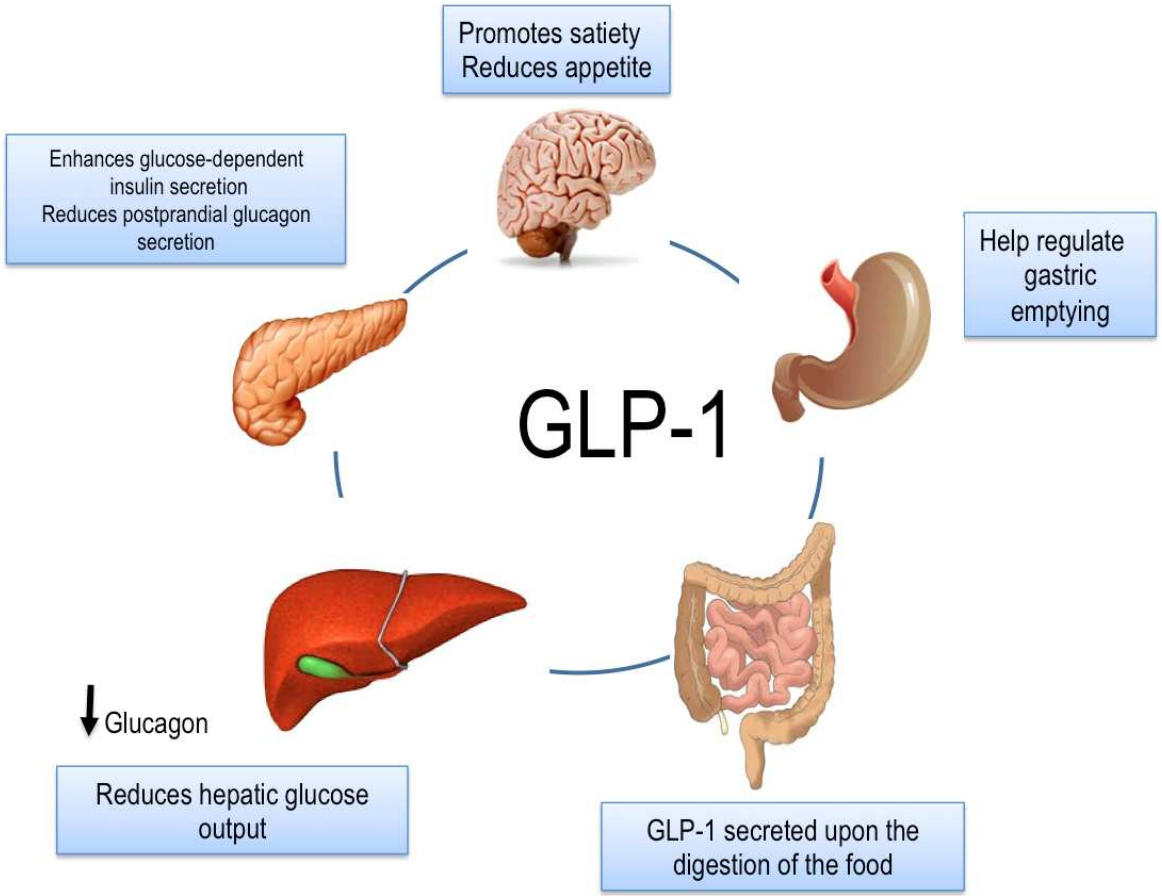
Lassailly G et al, Gastroenterology 2015;49:379-388

Utilidad de la vitamina E y la pioglitazona en el tratamiento del NASH



Sanyal AJ, et al. N Engl J Med 2010;362:1675-85

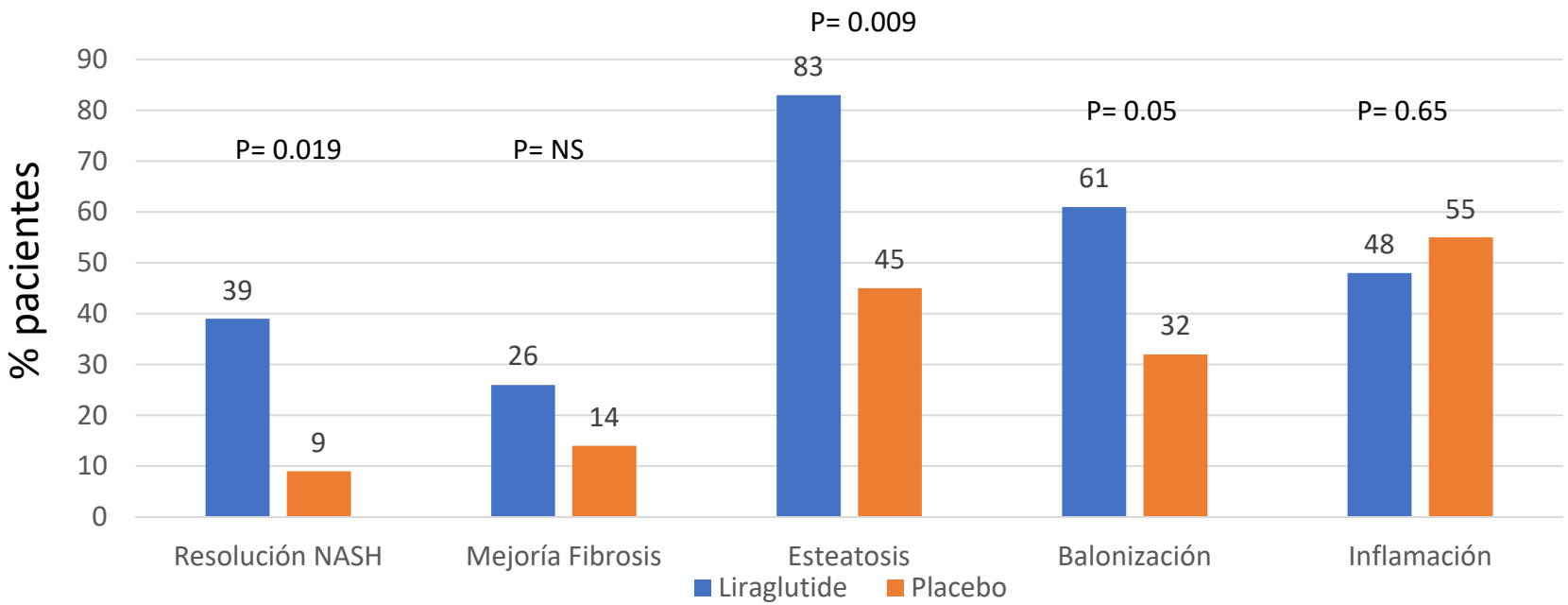
Efecto dual contra la obesidad y el NASH de los análogos de GLP-1



Armstrong MJ et al, Lancet 2016;387:679-690

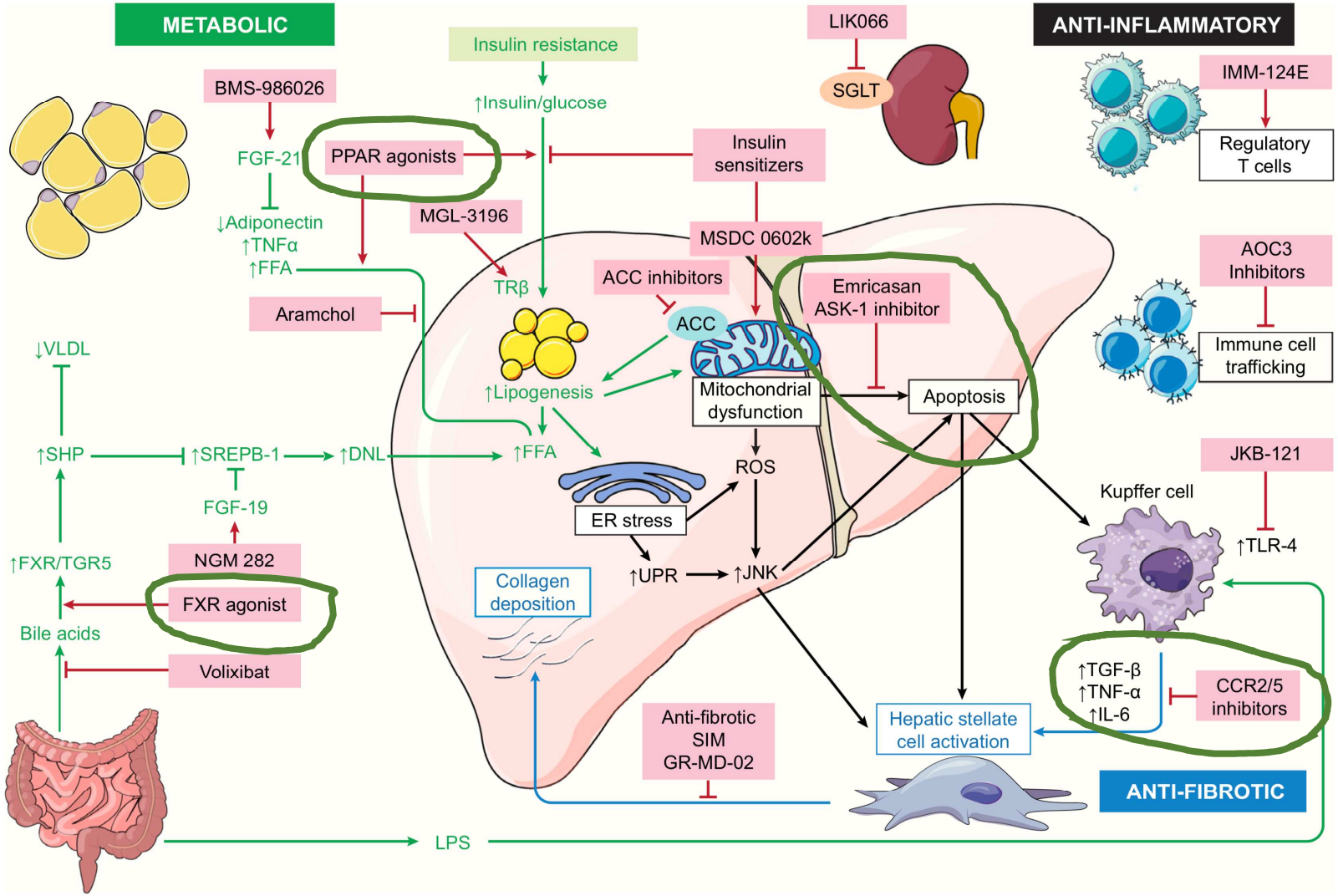
Estudio LEAN: eficacia y seguridad de Liraglutide en pacientes con NASH y sobrepeso (diabéticos y no diabéticos)

- RCT fase 2: liraglutide 1.8 mg/d s.c. vs. Placebo x 48 semanas, N= 52.
- Objetivo primario histológico: resolución de la esteatohepatitis sin empeoramiento de la fibrosis



Armstrong MJ et al, Lancet 2016;387:679-690

Fisiopatología y nuevas dianas terapéuticas



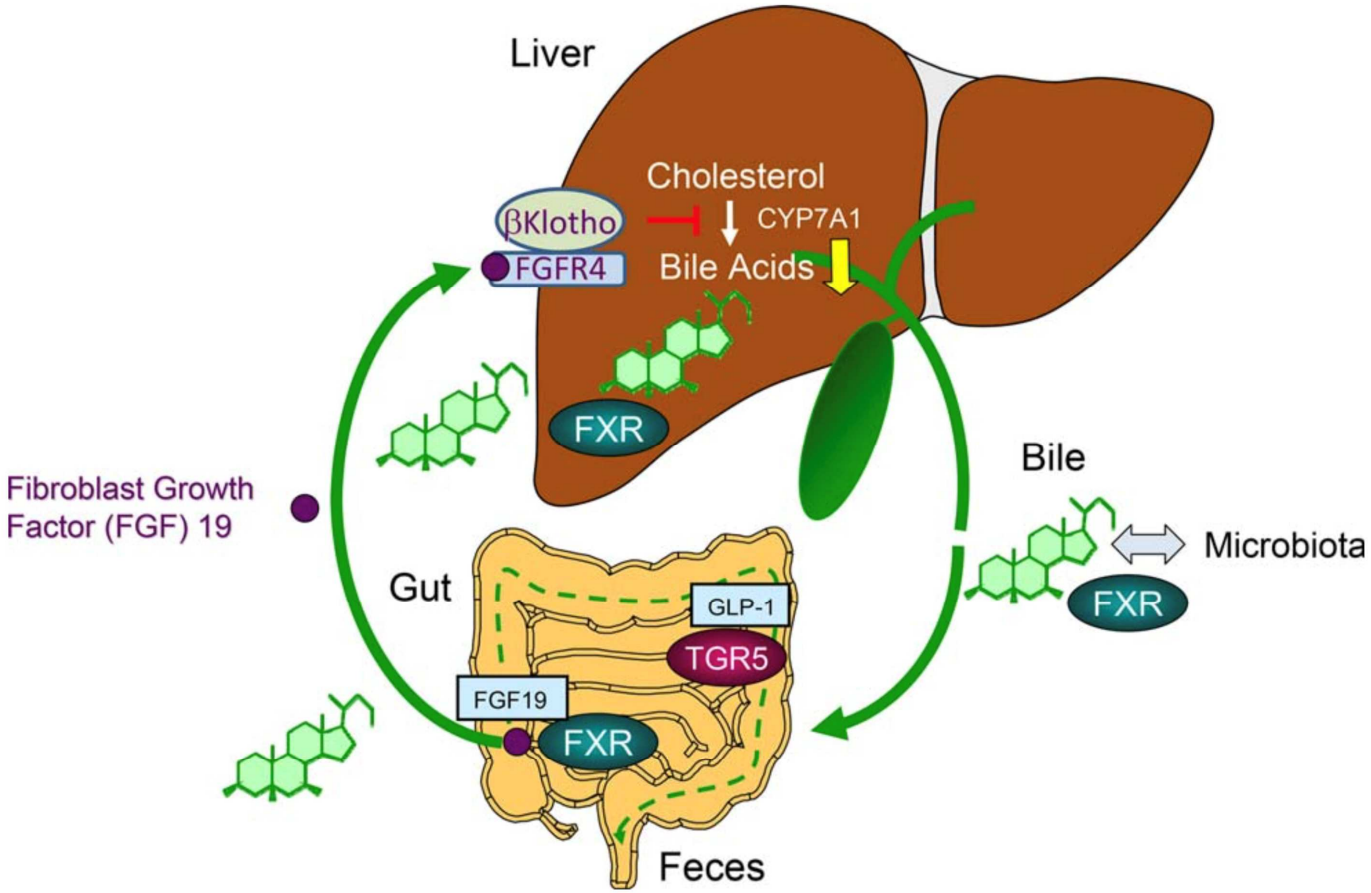
Konerman MA et al, J Hepatol 2018;68(2):362-375

Ensayos clínicos fase 3 en NASH

Molécula (ensayo)	Compañía	Mecanismo de acción	Estado	Endpoints
Ácido Obeticólico (Regenerate)	Intercept	Agonista FXR	**F2-F3** Reclutando	- Resolución del NASH - Mejoría de la fibrosis
Elafibranor (Resolve-It)	Genfit	Agonista PPARα/δ	**F1-F3** Reclutando	Resolución del NASH sin empeoramiento de la fibrosis
Cenicriviroc (Aurora)	Tobira-Allergan	Antagonista CCR2 y CCR5	**F2-F3** Reclutando	Mejoría de la fibrosis ≥1 punto sin empeoramiento del NASH
Selonsertib (Stellar 3 y 4)	Gilead	Inhibidor de ASK1	**F3 y F4** Reclutando	Mejoría de la fibrosis ≥1 punto sin empeoramiento del NASH

https://clinicaltrials.gov

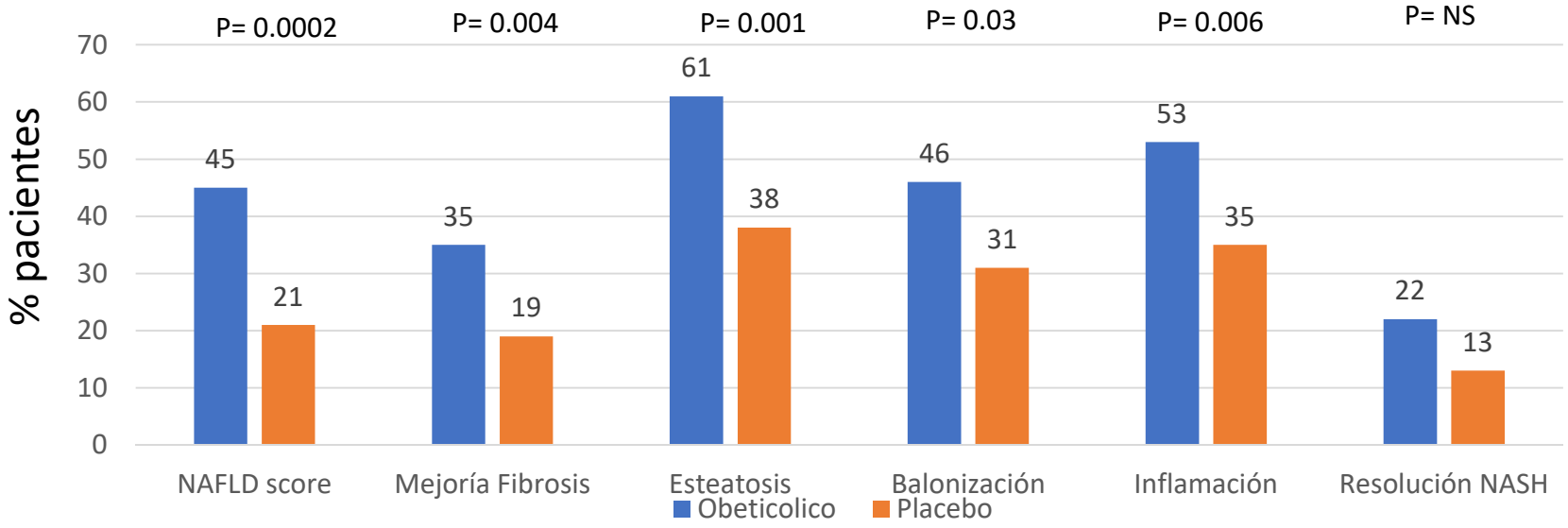
Circulación biliar entero-hepática: papel de los agonistas de FXR



Trauner M et al, j Hepatol 2017;65(4):1393-1404

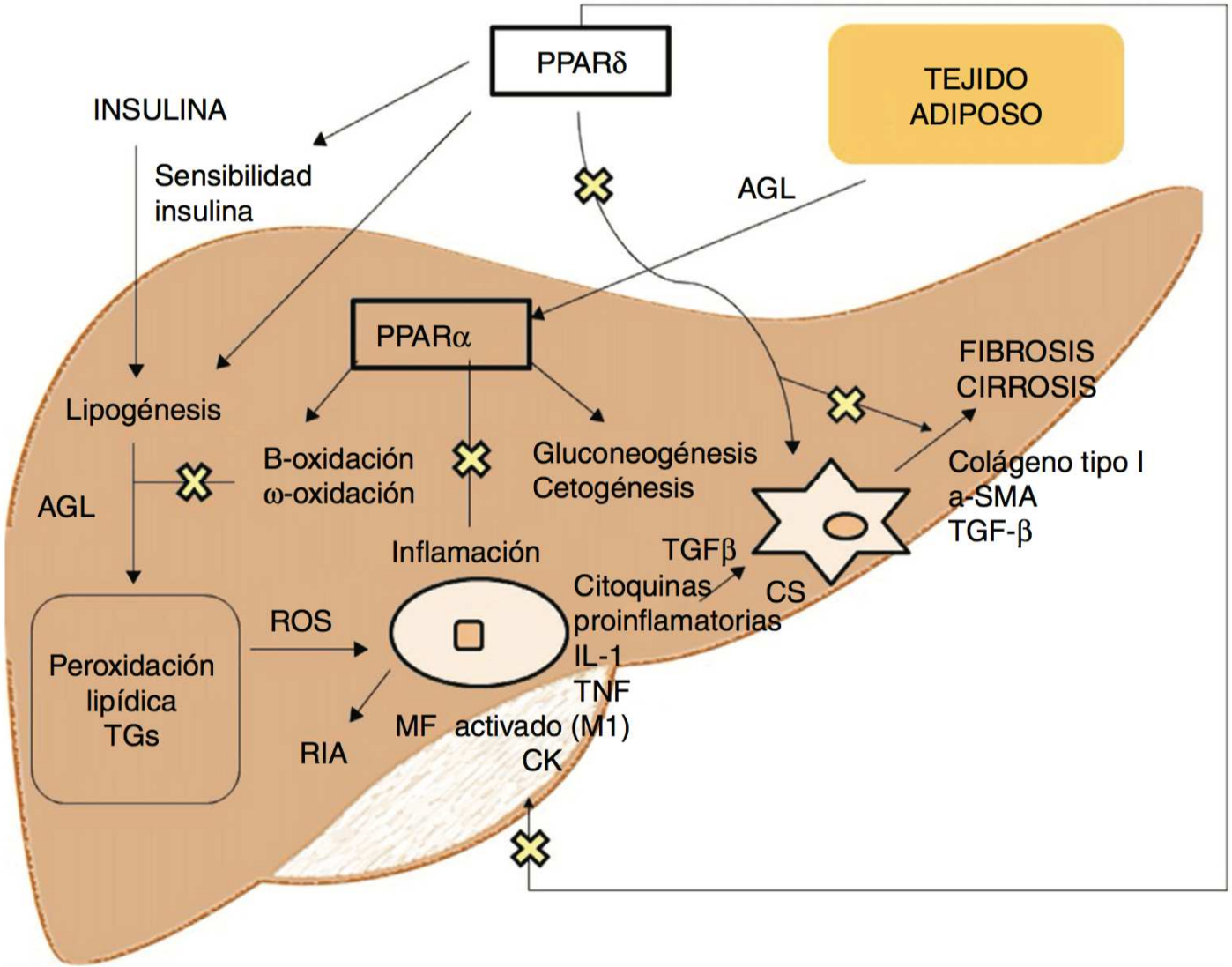
El ácido obeticólico mejora la actividad inflamatoria y la fibrosis en pacientes con NASH

- RCT fase 2: ácido obeticólico 25 mg/d vs. Placebo x 72 semanas, N= 283
- Objetivo primario histológico: reducción ≥ 2pts del NAFLD score sin empeoramiento de la fibrosis



Neuschwander-Tetri et al, Lancet 2015;385:956-65

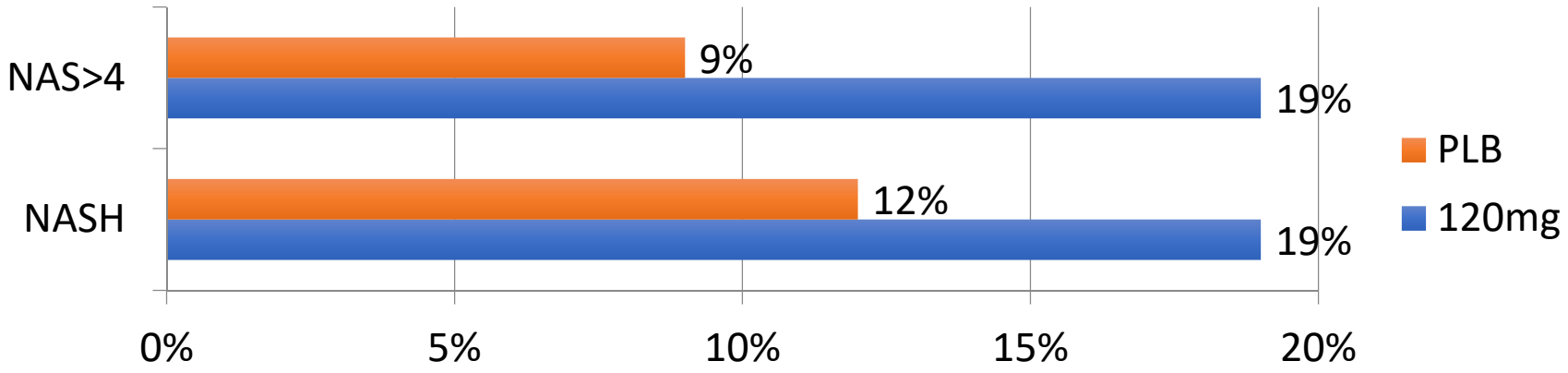
Efectos metabólicos y sobre la respuesta inflamatoria mediada por los receptores PPARs



Ampuero J et al, Gastroenterol Hepatol 2017 Sep 2. doi: 10.1016/j.gastrohep.2017.07.006. [Epub ahead of print]

Elafibranor reduce el componente inflamatorio del NASH

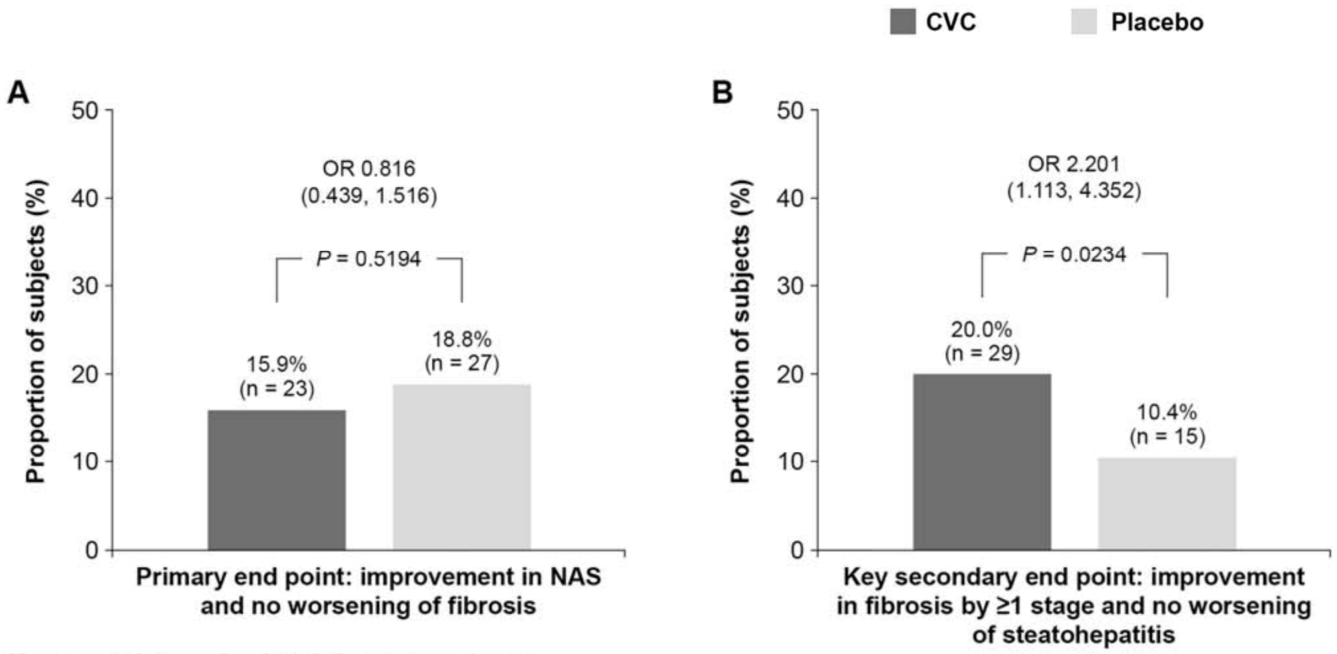
- RCT fase 2: Elafibranor 80 o 120 mg/d. vs. Placebo x 52 semanas, N= 276.
- Objetivo primario histológico: resolución de la esteatohepatitis sin empeoramiento de la fibrosis



Ratziu V et al, Gastroenterology 2016;150(5):1147-59

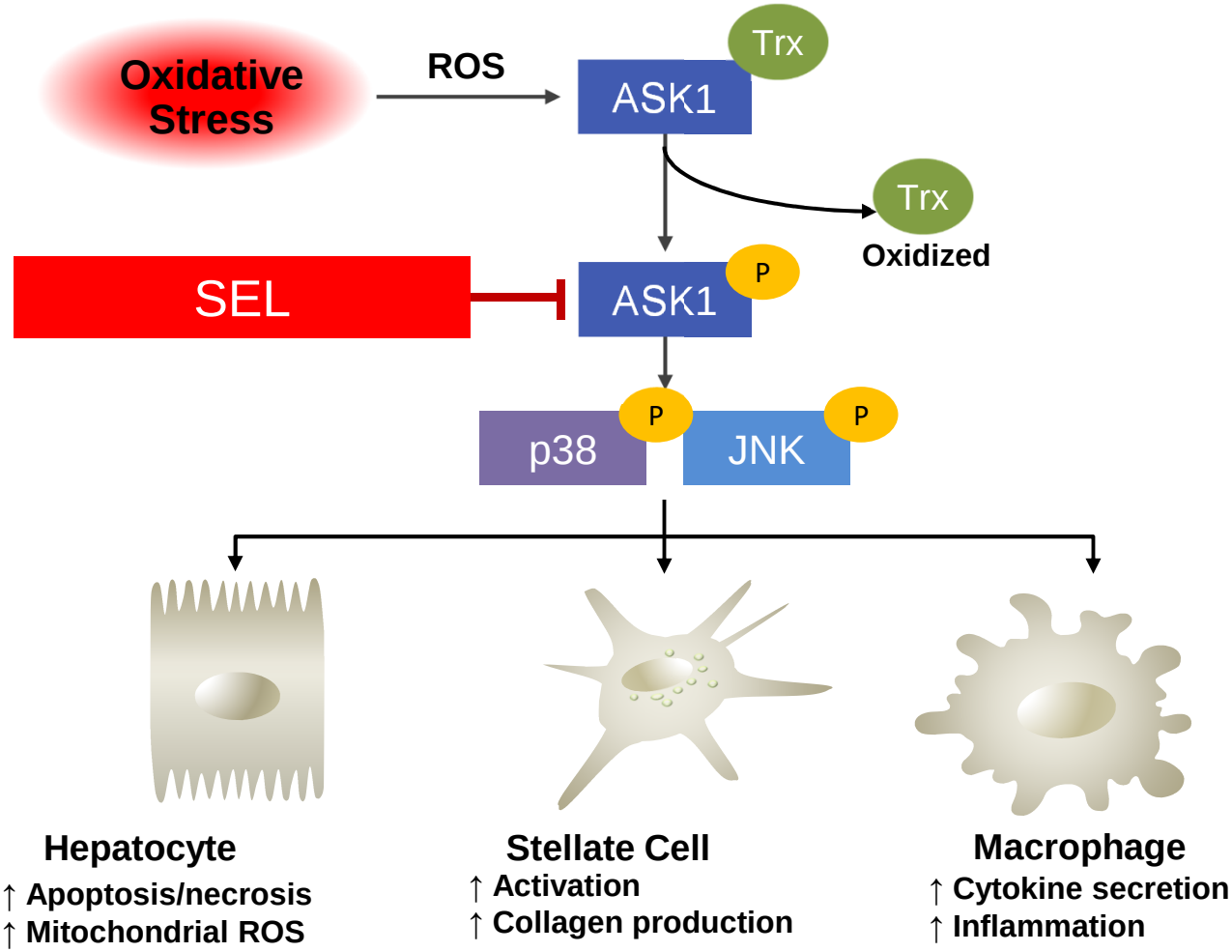
Cenicriviroc: un antagonista de CCR2/CCR5 que reduce la fibrosis en NASH

- RCT fase 2b: cenicriviroc 150 mg/d vs. Placebo x 52 semanas, N= 289.
- Objetivo primario histológico: resolución de la esteatohepatitis sin empeoramiento de la fibrosis



Friedman SL et al, Hepatology 2017 Aug 17. doi: 10.1002/hep.29477. [Epub ahead of print]

Inhibición de ASK1 en NASH



ASK1, apoptosis signal-regulating kinase 1. Trx, thioredoxin.

Xiang, et al. J Hepatol 2016;64:1365–77; Zhao, et al. Gut 2014;63:1159–72; Huntzicker, et al. AASLD 2015 (#2149); Budas, et al. AASLD 2016 (#1588).

Selonsertib reduce la fibrosis hepática en pacientes con NASH y fibrosis F2-F3

- Fase 2b abierto: selonsertib ± simtuzumab x 24 semanas
- N= 72 pacientes F2-F3.

Endpoint semana 24	Selonsertib 18 mg/d + SIM	Selonsertib 6 mg/d + SIM	SIM
Mejoría de la fibrosis ≥ 1 punto	13/30 (43%)	8/27 (30%)	2/10 (20%)
Progresión a cirrosis	1/30 (3%)	2/27 (7%)	2/10 (20%)
Reducción de la grasa hepática ≥30% (RM)	8/31 (26%)	3/24 (13%)	1/10 (10%)
Reducción de la elasticidad hepática ≥15% (RM)	4/26 (15%)	7/22 (32%)	0/10

Loomba R et al, Hepatology 2017 Sep 11. doi: 10.1002/hep.29514. [Epub ahead of print]

Combinación de dianas terapéuticas

- **Seguridad, tolerancia y eficacia de Selonsertib, GS-0976 y GS-9674 x 12 semanas en adultos con NASH**

Selonsertib (GS-4997)
Inhibidor oral de ASK1

GS-0976
Inhibidor oral de Acetil-CoA-carboxilasa

GS-9674
Agonist oral de FRX

NCT02781584

https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02781584?cond=selonsertib&rank=6

Cómo interpretar los resultados de los ensayos clínicos

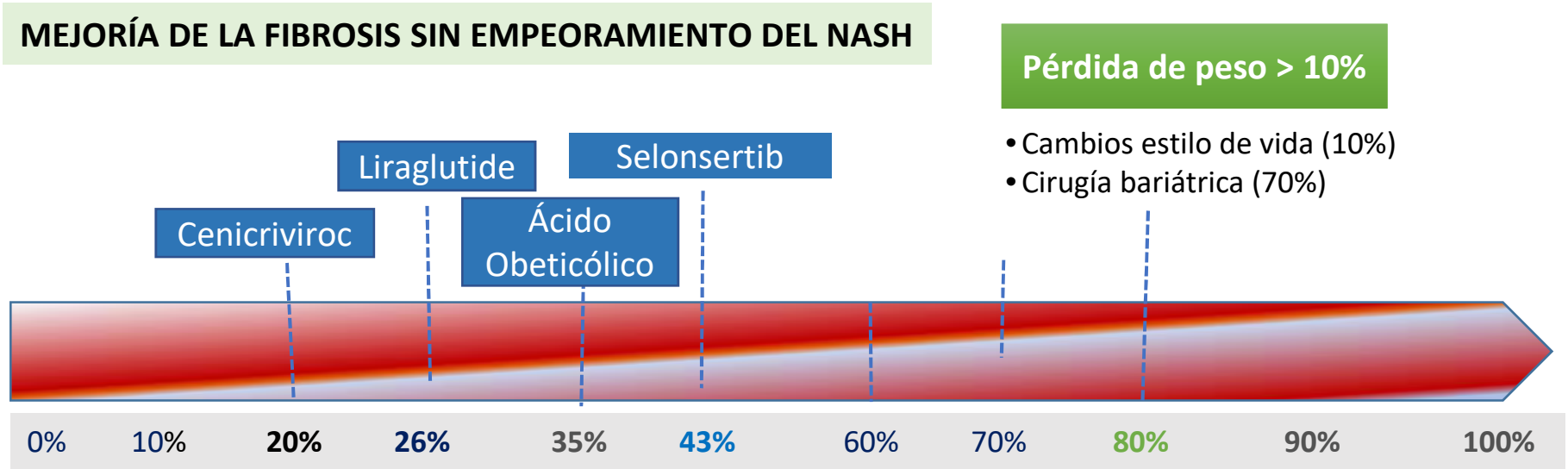
Outcomes	Hard endpoints	Surrogate endpoints
Clinical outcomes	• All cause mortality • Liver-related mortality • Hepatic decompensation • Progression to cirrhosis	Δ CTP and MELD scores Δ HVPG Δ FS kPa and MRE Δ Wet biomarkers -pro-C3, FIB-4, NFS, ELF
Metabolic outcomes	• Reduction in hepatic fat content • Improvement in insulin resistance • Impact on lipids • Change in weight/BMI	Δ MRI-PDFF, multiparametric MRI, CAP Δ HbA1c, fasting glucose, HOMA-IR
Inflammatory outcomes	• Change in necro-inflammation • Change in hepatocyte ballooning	Δ Multiparametric MRI Δ Liver enzymes
Fibrosis outcomes	• Change in fibrosis stage	Δ FS kPa and MRE Δ Wet biomarkers -pro-C3, FIB-4, NFS, ELF

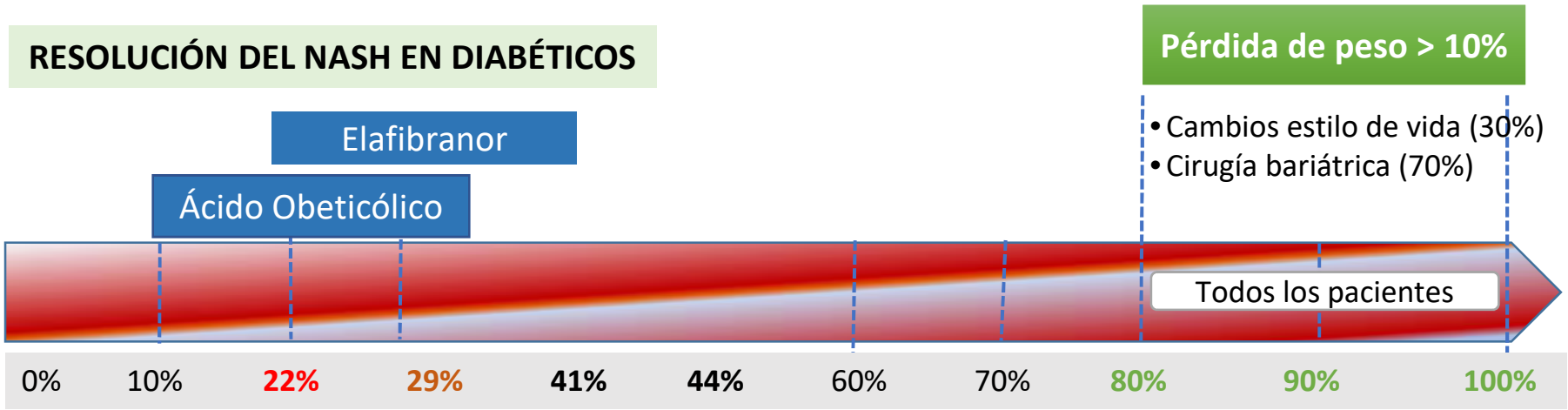
Konerman MA et al, J Hepatol 2018;68(2):362-375

Cambios de estilo de vida vs. fármacos

	Estilo de vida	**Fármacos**
Disponibilidad	Inmediata	2019-2020?
Costes	Barato	… no barato
Efectos adversos	Pocos	Probables
Aceptación	Baja	Alta
Eficacia	Buena	Por demostrar

Cambios de estilo de vida vs. fármacos





Sanyal AJ. N Engl J Med. 2010;362:1675-85; *Neuschwander-Tetri BA.* Lancet. 2015;385:956-965. Vilar-Gomez E. Gastroenterology. 2015;149:367-378. Lassailly G. Gastroenterology. 2015;149:379-388.