

Alkoholische und Nicht-alkoholische Fettleberhepatitis

THOMAS PUSL - BURKHARD GÖKE

Med. Klinik und Poliklinik II Klinikum München-Großhadern LMU

Fettleber

Definition und Ätiologie

In der gesunden Leber macht der Fettgehalt nur zwischen 0.8-1,5% des Leberfeuchtgewichts aus. Vermehrt Fett gelangt in die Hepatozyten beeinflusst durch Fehlernährung, Stoffwechselstörungen, toxische und genetische Faktoren. Eine Fettleber ist in der Bevölkerung bei etwa 20% nachweisbar (♂:♀ = 3:1). Bei Übergewicht erhöht sich die Prävalenz auf >70%. Die Ansammlung von Fett in der Leber führt zur auffälligen Leberverfettung (Steatosis hepatis), wenn im histologischen Nachweis hepatozellulär Lipidspeicherung von >5-10% des Lebergewichts oder bei >50% der Hepatozyten als mittel- bis großtropfige Fettakkumulation sichtbar wird. Lichtmikroskopisch wird Fetteinlagerung bei einem Lipidgehalt über 3% im Lebergewebe sichtbar. Die Lipidakkumulation (vor allem Triglyceride) in Hepatozyten ist allgemeiner Ausdruck von Leberschädigung ausgelöst durch unterschiedliche Ursachen (**Tab.1**).

Tabelle 1: Wichtigste Ursachen für die Entstehung von Leberverfettung

<u>Ernährung</u>	<u>Metabolisch/genetisch</u>	<u>Medikamente/Gifte</u>	<u>Sonstige</u>
Alkohol	Diabetes mellitus	Amiodaron	Giftpilze
Übergewicht	Hyperlipidämie	Methotrexat	CED
Eiweißmangel	Schwangerschaftsfettleber	Östrogene	Dünndarmdivertikel
Hunger	Lipodystrophie	Steroide	+ <i>bacterial overgrowth</i>
Hoher Gewichtsverlust	Dysbetalipoproteinämie	Tamoxifen	HIV-Infektion
Parenterale Ernährung	Morbus Wolman	Aspirin	Johanniskraut
Adipositas-Chirurgie	Cholesterolesterspeicher-Krankheit	Kalziumblocker	u.a. Pflanzenstoffe
		Valproinsäure	Rapsöl
		Tetrazykline	<i>Bacillus cereus</i> Toxin
		Chloroquin	
		u.a.	

Als Komplikation der Steatosis hepatis kann sich eine nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) mit zusätzlicher Entzündung und Fibrose der Leber entwickeln. Abzugrenzen hiervon, widerspiegelt eine mikrovesikuläre Verfettung der Leberzelle einen schweren Schaden der Zellorganellen, z.B. bei Schwangerschaftsfettleber oder bei Valproinsäureschädigung. Der Alkohol-bedingte Leberschaden findet sich anfangs als Fettleber, später als Alkoholhepatitis übergehend in die Alkoholzirrhose der Leber.

Besonders betroffen sind aktuell Patienten mit Adipositas (57-74% mit Fettleber), manifestem Diabetes mellitus Typ 2 (50-75%) und Hypertriglyceridämie. Nicht nur Patienten mit deutlich erhöhtem BMI (*body mass index* > 30 kg/m²), sondern auch schon mit mäßig erhöhtem BMI (zwischen 25-30 kg/m²) sind auffällig. Die Patienten sind Insulin-resistent. Die Ausbildung einer Fettleber wird heute als hepatische Manifestation des sogenannten metabolischen Syndroms betrachtet, das sich mit Insulinresistenz, Übergewicht, Hypertonie und Glukosetoleranzstörung präsentiert. Ganz aktuelle Befunde belegen, dass die Mortalität bei Fettleber-erkrankten Patienten gegenüber der Allgemeinpopulation erhöht ist, insbesondere beeinflusst durch die begünstigenden Parameter höheres Lebensalter, erhöhten Nüchternblutzucker und Leberzirrhose.

Klinik

Beschwerden bei unkomplizierter (nicht-entzündlicher) Fettleber sind uncharakteristisch. Die meisten Patienten bleiben subjektiv lange beschwerdefrei und erst eine Routineuntersuchung durch Labor oder Bildgebung (US, CT) weist auf die Fettleber hin. Im Vordergrund stehen Beschwerden aufgrund von Begleiterkrankungen, wie z.B. Diabetes mellitus.

Diagnostik

Es gibt keine definitive Labordiagnostik für den Nachweis einer Fettleber. ALT oder γ -GT können leicht erhöht sein (<100 U/l). Störungen des Glukosestoffwechsels mit Erhöhung des Blutzuckers oder Nachweis einer Hyperlipoproteinämie weisen auf ein metabolisches Syndrom hin, das mit Fettleber einhergeht. Das toxische

Leberversagen mit akuter Fettleber oder die dramatisch verlaufende Schwangerschaftsfettleber sind hier als Sonderformen abzugrenzen. Hier stehen die laborchemischen Parameter des Leberversagens im Vordergrund. Im Ultraschall („helle Leber“ im Sinne vermehrter Echogenität) und in der CT wird oft nebenbefundlich das Vorliegen einer Fettleber festgestellt.

Nur durch histologische Beurteilung einer Leberbiopsie ist die unkomplizierte Fettleber von der entzündlichen NASH oder ASH abzugrenzen.

Therapie

Empfohlen wird bei Adipösen die kontrollierte Gewichtsreduktion (10% des Ausgangsgewichts über 6 Monate), körperliches Training, allenfalls geringer Alkoholkonsum, optimale Blutzuckerkontrolle bei Diabetikern und kritische Bewertung des Einsatzes aller Medikamente, die eine Fettleber induzieren können. Grundsätzlich wird versucht, pathogenetische Faktoren der Fettleberentstehung zu beeinflussen und das Fortschreiten zu Steatohepatitis und Leberzirrhose zu verhindern. Die zur Therapie vorliegenden Studien sind aber bisher durch geringe Fallzahlen, kurze Beobachtungszeiten, ungenügendes Studiendesign und Fehlen von histologischen Verlaufskontrollen beschränkt verwertbar. Gewichtsabnahme, gesunde Ernährung und Training sind ohnehin zur Minderung des kardiovaskulären Risikos bei metabolischem Syndrom oder Diabetes mellitus Typ 2 empfohlen, reduzieren auch die Insulinresistenz.

Literatur

Adams L.A. et al.: The natural history of non-alcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. Gastroenterology 2005; 129: 113-121

Machado M., Cortez-Pinto H.: Non-alcoholic liver disease and insulin resistance. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005; 17: 823-826

Alkoholische Steatohepatitis (ASH)

Definition, Ätiologie

Die Fettleber ist die häufigste Form der alkoholischen Lebererkrankung (90% aller durch Alkohol verursachten Leberveränderungen). Der durch den hepatischen Alkoholabbau gesteigerte Anfall von NADH, freien Radikalen und Azetaldehyd wird für die Induktion und das Fortschreiten der alkoholischen Leberverfettung verantwortlich gemacht. Diese Stoffwechselprodukte führen zu Störungen des Intermediärstoffwechsels der Leber. Zusätzliche Ursachen müssen später die Progression der Steatosis zu Steatohepatitis und Leberzirrhose befördern, da nur etwa 20% aller chronisch Alkoholkranken nach der Leberverfettung eine alkoholische Leberzirrhose entwickeln. Für die zugeführten Alkoholmengen werden als Schwellendosis bei der Frau etwa 20 g Alkohol/Tag, beim Mann 40-60 g Alkohol/Tag angenommen (20 g Alkohol entsprechen ca. 0,25 l Wein). Diese Schwellendosierungen sind nur ungefähr definiert, da Alter, Geschlecht, genetische Faktoren, Begleiterkrankungen – bzw. Medikationen und weitere Faktoren erheblichen Einfluss auf die Alkoholtoleranz nehmen. Prognostisch ist anzumerken, dass etwa 30% aller Patienten mit der Initialdiagnose einer alkoholischen Fettleber nach 4 Jahren versterben. Relativ aktuelle Daten zeigen folgende 4-Jahres-Überlebensdaten: bei alkoholischer Fettleber 58%, bei alkoholischer Zirrhose 49%, bei Zirrhose mit Hepatitis 35%.

Die alkoholische Fettleberhepatitis (ASH) gilt als Zwischenstadium auf dem Weg von der Fettleber zur Leberzirrhose. Endotoxine aus dem Darm und Zytokine (verschiedene Interleukine, TGF- β -1 und TNF- α) begünstigen ihre Entwicklung. Allerdings kann durch Aktivierung von hepatischen Sternzellen mit gesteigerter Kollagenproduktion auch direkt eine Leberfibrose und später –zirrhose entstehen. Diese Transformation wird durch Azetaldehyd und Laktat befördert.

Klinik

Abdominalbeschwerden wie Druckgefühl im Oberbauch, Völlegefühl, Übelkeit und Bauchschmerzen hängen eher mit Alkoholschäden an der Magenschleimhaut und dem Pankreas zusammen als mit Lebersymptomen (Kapselschmerz). Bei ASH ist eine Lebervergrößerung bei der klinischen Untersuchung häufig festzustellen. Ein Ikterus grenzt die unkomplizierte Fettleber von der ASH ab, wenn nicht schon eine Leberzirrhose vorliegt. Selten kommt es bei alkoholischer Fettleber rasch zu ausgeprägter Cholestase mit feintropfiger Verfettung und Schwellung der Hepatozyten. Der Verlauf kann dann bis ins Leberversagen führen. Die weniger dramatischen Verläufe von ASH sind nicht leicht von NASH abzugrenzen, wenn der Alkoholgenuss nicht eindeutig darzustellen ist. Überlappungen zwischen ASH und NASH müssen angenommen werden. Bei ASH wird gelegentlich das Zieve-Syndrom beobachtet, das durch hämolytische Anämie, Hyperlipoproteinämie und Ikterus charakterisiert ist.

Abzugrenzen von der ASH ist die akute Alkoholhepatitis als ein schweres Krankheitsbild mit einer Mortalität bis zu 44% nach Klinikseinweisung. Sie tritt mit Ikterus, Enzephalopathie, oft mit Fieber und Leukozytose bei deutlicher Transaminasenerhöhung auf. Die Klinik kann aber auch milder, asymptomatischer verlaufen.

Diagnostik

Laborchemisch findet sich bei ASH eine leichte Erhöhung der Transaminasen (GOT>GPT) und der γ -GT als Zeichen der Enzyminduktion.

Die Gewinnung einer Leberbiopsie ist auch bei guten Gerinnungsverhältnissen nicht zwingend erforderlich, da meistens das klinische Bild auf dem Hintergrund von Anamnese und Laborwerten eine Einschätzung von Diagnose und Prognose erlaubt. Der typische morphologische Befund der ASH mit nachgewiesener Infiltration der Leber mit neutrophilen, polymorphkernigen Leukozyten, dem Auftreten von Mallory-Körperchen und „ballonierten“ Hepatozyten ist letztlich differentialdiagnostisch, ebenso wie die genannten Laborbefunde, nicht beweisend (nur ergänzend). Zudem ist das Ausmaß der histologischen Veränderungen im Leberbiopsat mit dem klinischen Bild nicht gut korreliert.

Bei der akuten Alkoholhepatitis ist die Prognoseabschätzung durch die Berechnung von *Scores* möglich. Der *discriminant function score* nach Maddrey berücksichtigt Gesamtbilirubinwert und Prothrombinzeit und wird bisher am häufigsten eingesetzt. Ein nach Formel errechneter Wert >32 korreliert mit einer um >50% gesteigerten Mortalität nach einem Monat unter akuter alkoholischer Hepatitis. Folgende Berechnung wird angegeben:

Discriminant function = [4.6 x (Prothrombinzeit des Patienten – Kontrollzeit (in Sek.))] + Serumbilirubin (mg).

Alternativ wird aktuell ein *model for end-stage liver disease* (MELD) vorgeschlagen, das bei stationär zu versorgenden Patienten mit akuter Alkoholhepatitis nach wenigen Tagen (in der ersten Woche) eine Prognoseeinschätzung ermöglichen soll. Ein Wert >20 für den MELD-score in der ersten Behandlungswoche und ein Anstieg >2 während dieser Zeit zeigte eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 85%, um eine gesteigerte Mortalität anzuzeigen. Folgende Berechnung wird angegeben:

Score value = 3,8 x log_e (Gesamtbilirubin (mg)) + 11,2 x log_e (INR) + 9,6 log_e (Kreatinin (mg))

Therapie

Strikte Alkoholkarenz muss erreicht werden. Sie führt in jedem Stadium der alkoholischen Lebererkrankung zur Prognoseverbesserung.

Bei der akuten Alkoholhepatitis müssen Infektionen, Blutungen und andere komplizierende Faktoren gesucht und behandelt werden. An ein Alkoholentzugssyndrom ist zu denken. Vitamine (A, B-Komplex, C, D, Folat, K), Kalium und Zink sind zu substituieren. Die orale oder enterale Zufuhr von Nahrung (auch Eiweiß; Proteinbedarf 1g/kg Körpergewicht) darf nicht vergessen werden.

Für die Behandlung der akuten Alkoholhepatitis wird die Behandlung mit Steroiden kontrovers diskutiert. Aktuelle Daten von Morris und Forrest zeigen, dass es wichtig ist *responder* von *non-respondern* unter Kortisonbehandlung zu unterscheiden. Während *responder* unter Kortison nach 28 Tagen eine Mortalität von 0% und nach 56 Tagen von 11% zeigten, waren die Ergebnisse für *non-responder* wesentlich schlechter mit 36% bzw. 58%. Der Erfolg unter Kortison zeigte sich dann, wenn das Serum-Bilirubin innerhalb der ersten 6-9 Tage um 25% abfiel. Eine frühere Untersuchung von Mathurin et al. 2003 zeigte, dass Patienten mit einer frühen Steroidbehandlung bei einem *discriminant function score* >32 und promptem Abfall des Bilirubins nach Steroidgabe (*early change of bilirubin levels*) profitieren. Die Patienten erhielten 40 mg Prednisolon einmal täglich morgens für 28 Tage (oder 32 mg Methylprednisolon i.v.). Dann sollte über zwei Wochen die Behandlung ausgeschlichen werden.

Eine kombinierte Behandlung mit Kortison plus dem TNF- α Antikörper Infliximab brachte durch vermehrte Infektionsgefahr keinen Vorteil für die Behandelten.

Literatur

S. Bellentani et al.: Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. Gut 1997; 41: 845-850

J.M. Morris und E.H. Forrest: Bilirubin response to corticosteroids in severe alcoholic hepatitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005; 17: 759-762

S. Naveau et al.: A double blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. Hepatology 2004; 39: 1390-1397

W. Srikureja et al.: MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or discriminant function score in patients with alcoholic hepatitis. J Hepatology 2005; 42: 700-706

Nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH)

Definition, Ätiologie

Die nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH) ist eine chronische Lebererkrankung mit dem histologischen Bild einer alkoholischen Steatohepatitis, ohne entsprechendem Alkoholkonsum (Faustregel: **NASH = ASH – Alkohol**). Das Risiko für eine NASH wird durch zahlreiche Konditionen verstärkt (**Tab.2**)

Tabelle 2: Mit der Entstehung von NASH assoziierte Konditionen

Erworbene Stoffwechselstörungen	Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2, Hyperlipoproteinämie, Hunger, rapider Gewichtsverlust, parenterale Ernährung
Angeborene Stoffwechselerkrankungen	Abeta(/Hypo)lipoproteinämie, Tyrosinämie, M. Wilson
Zustände nach chirurgischen Eingriffen	Adipositaschirurgie, Kurzdarmsyndrom
Medikamente / Gifte	Amiodaron, Steroide, Tamoxifen, synthetische Östrogene, Dämpfe aus Ölen, Farben/Lacken
Diverses	Jejunale Divertikulose mit bakteriellem Überwachstum

Für die Entstehung der nicht-alkoholischen Steatohepatitis wird eine „2-Hit-Hypothese“ vorgeschlagen. Auf dem Boden von Adipositas und Insulinresistenz bis zu Diabetes mellitus Typ 2 oder anderer Noxen kommt es zur Ausbildung einer Fettleber (*first hit*). Insulinresistenz mit resultierender Hyperinsulinämie bedingt eine vermehrte Anflutung von freien Fettsäuren, die dann als Folge der gestörten mitochondrialen β -Oxidation auch zur Generation von Entzündungsmediatoren führt (z.B. TNF- α). Es werden vermehrt reaktive Sauerstoffspezies freigesetzt (*second hit*). Dieser oxidative Stress führt zu Lipidperoxidation sowie oxidativer DNA-Schädigung. Zudem werden zusätzliche genetische Faktoren für die Ausprägung einer NASH angenommen.

Epidemiologische Untersuchungen zeigten, dass bei einer Prävalenz von Übergewicht bzw. Diabetes von 25% in der untersuchten Bevölkerung 80% davon eine Fettleber und wiederum ein Fünftel davon NASH aufwies. 10% der NASH-Patienten hatten bereits eine Leberzirrhose. Die daraus resultierende Prävalenz von 0,3% NASH-bedingter Zirrhosen in der untersuchten Population zeigt NASH als führende Ursache chronischer Lebererkrankungen. Somit scheint ein Kontinuum möglicher pathologischer Veränderungen von NASH über Fibrose, Zirrhose bis hin zum hepatozellulären Karzinom wahrscheinlich. So wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus eine nahezu dreifach höhere kumulative Inzidenz eines hepatozellulären Karzinoms gefunden. Patienten mit HCC bei kryptogener Zirrhose weisen wesentlich häufiger Adipositas, erhöhte Triglyzeride und Diabetes mellitus Typ 2 auf als dies bei Patienten mit Hepatitis oder alkoholbedingter Zirrhose der Fall ist. Diese Daten werden als Indiz für eine besondere Rolle des metabolischen Syndroms bei der Entwicklung eines HCC in Zirrhose gewertet.

Klinik

Im Vordergrund stehen die Beschwerden von Begleiterkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, Bluthochdruck) oder Komplikationen (Leberzirrhose, HCC).

Diagnostik

Eine beweisende Diagnostik zur Abgrenzung gegen andere Fettlebererkrankungen gibt es nicht. Wichtig ist die Abgrenzung zur ASH.

Relevant bei der Diagnostik sind: Anamnese (Ausschluss von Alkoholabusus), Labor (zwei- bis vierfach erhöhte Transaminasen; ALT>AST), Sonographie (echovermehrte Leberinnenstruktur) und die Leberbiopsie (histologisch ballonförmige Leberzelldegenerationen, nukleäre Vakuolen, Mallory-Körperchen, entzündliche Infiltrate).

Kommentar zur Leberbiopsie: Das „staging“ der NASH basiert auf der Leberbiopsie. Aufgrund eines deutlichen „sampling errors“ aufgrund inhomogener Verteilung der Läsionen im Leberparenchym sowie mangelnder therapeutischer Konsequenzen ist die obligate Leberbiopsie bei NASH aktuell nicht empfohlen. Der Versuch der definitiven bioptischen Diagnosestellung einer Fibrose bei NASH könnte zudem auf Patienten im Alter > 45 Jahren beschränkt werden. Dieses wird dadurch begründet, dass neben einem BMI von über 28 kg/m² und einer mindestens zweifach erhöhten GPT sowie Diabetes Typ 2 das Lebensalter der Patienten ein wichtiger Prädiktor für NASH infolge Fettleber ist. Nur 4% von Patienten unter 45 Jahren wiesen eine NASH mit relevanten Fibrosezeichen auf.

Therapie

Bei NASH wird langsame Gewichtsreduktion und körperliche Bewegung empfohlen, wenn Adipositas und/oder Diabetes mellitus vorbestehen .

Neuerdings wird versucht, eine effektive Therapie der NASH basierend auf pathophysiologischen Überlegungen zu erreichen. Besserung der Insulinresistenz wie Reduktion von oxidativem Stress werden als Ansatzpunkt diskutiert. Protektion von Hepatozyten und Membranstabilisierung durch Ursodesoxycholsäure wurde ebenfalls vorgeschlagen, blieb aber in einer Studie wirkungslos. Die kombinierte Behandlung mit Vitamin C und dem direkten Antioxidans Vitamin E blieb ohne wesentlichen Effekt

PPAR- γ -Agonisten sind Insulinsensitizer und stellen daher einen interessanten therapeutischen Ansatz für NASH dar. Durch 48-wöchige Therapie mit zweimal tgl. 4 mg Rosiglitazon wurde eine Senkung der Transaminasen und eine Verminderung der Steatose erzielt. . Die Kombination von täglich 400 Einheiten Vitamin E mit 30mg Pioglitazon (einem Insulinsensitizer) erbrachte eine Verminderung der Leberverfettung und verbesserte histologische Parameter. Eine aktuell publizierte randomisierte und placebokontrollierte Studie mit Pioglitazon konnte 55 Patienten einschließen und zeigte eine Reduktion der entzündlichen Aktivität in 85 % gegenüber 38 % in der Placebogruppe. Die Thiazolidindione wurden bei den Patienten mit NASH gut toleriert. Häufigste Nebenwirkung war eine Gewichtszunahme um ca. 3,5 kg bei bis zu 72 % der Patienten.

Literatur

Neuschwandner-Tetri B.A. und Caldwell S.H.: Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. Hepatology 2003; 37: 1202-1219

Neuschwandner-Tetri B.A. et al.: Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR- γ Ligand Rosiglitazon. Hepatology 2003; 38: 1008-1017

Ratziu V. et al.: Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2005; 128: 1898-1906

Reid B.M und Sanyal AJ: Evaluation and management of non-alcoholic steatohepatitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004; 16: 1117-1122

Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, Balas B, Gastaldelli A, Tio F, Pulcini J, Berria R, Ma JZ, Dwivedi S, Havranek R, Fincke C, DeFronzo R, Bannayan GA, Schenker S, Cusi K: A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2006; 355:2297-2307

Weiterführende Literatur für die klinische Praxis:

Gerd R. Pape, Burkhard Göke (Hrsg.): Hepatologie für die Praxis, Urban & Fischer München Jena 2006, 338 Seiten, 29,95 Euro. ISBN 13:978-3-437-24160-4,