



Prof. Dr. med. Jean-François Dufour
Dr. med. Marcus Herzig

Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin
Fachbereich Hepatologie, jean-francois.dufour@insel.ch
Fachbereich Gastroenterologie, marcus.herzig@insel.ch

Therapie der nicht alkoholischen Steatohepatitis (NASH)

Körperliche Aktivität, Vitamin E, allenfalls Vitamin D

Life-Style Veränderungen in Form vermehrter Körperaktivität und Ernährungsumstellung gelangen als beste Therapie gegen nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH) nur wenigen Patienten. Vitamin E gilt heute als einzig empfehlenswerte medikamentöse Therapie, auch in Kombination mit Gallensäure Ursodesoxycholat (UDCA), wie wir nachweisen konnten. UDCA als Monotherapie hingegen reicht nicht aus. Hinweise, dass Vitamin D sich vorteilhaft auf den Fettstoff- und Glukosestoffwechsel sowie die Fettleber auswirken, sollen nun in einer Studie eruiert werden.

Die Pathophysiologie der nicht alkoholischen Steatohepatitis (NASH) basiert auf dem Zusammenspiel von Leber, Fettgewebe, Muskulatur und Darmflora. Es existieren verschiedene Faktoren, die zu einem Ungleichgewicht und damit zur Lebersteatose führen: 1. Überangebot an Fettsäuren (nutritiv oder im Rahmen einer peripheren Lipolyse bei Insulinresistenz); 2. Überproduktion der Leber an Triglyceriden; 3. Verminderung der Fettsäuren-Oxidation in der Leber; 4. Hepatozyten, die vermindert fähig sind, Triglyceride in die Blutbahn in Form von «very low-density lipoprotein» (VLDL) abzugeben. Viele Studien haben eine Insulinresistenz als Voraussetzung für die Entwicklung von NASH postuliert. Allerdings sind weder eine Insulinresistenz noch eine Lebersteatose per se einzige Ursache für eine NASH oder eine Zirrhose. Damit eine Lebersteatose zu einer Fibrose führt, muss sie mit der Schädigung der Hepatozyten, der zellulären Nekrose und insbesondere auch mit einer Entzündung einhergehen.

Ungleichgewicht der Darmflora

Zu den steatogenen Faktoren, die von einer Lebersteatose in eine Steatohepatitis führen, gehören die Lipotoxizität gewisser Fettsäuren, oxidativer Stress, Stressreaktionen des endoplasmatischen Retikulums sowie die Zytokin-Ausschüttung im Rahmen einer Dysbalance der Darmflora. All diese Faktoren führen zu einer vermehrten Apoptose von Hepatozyten als wichtigen Faktor bei der Entstehung einer Leberfibrose.

Aufgrund der Pathophysiologie ergeben sich die Grundlagen zur Therapie der NASH: Behandlung der Insulinresistenz, Verminderung des zellulären Stresses und Verhinderung der hepatozellulären Apoptose.



Lifestyle-Veränderung: Gewichtsabnahme infolge von Ernährungsumstellung

Kostengünstigste Therapie

Life-Style Veränderungen sind die beste, physiologischste und kostengünstigste Therapiemöglichkeit. Diese therapeutische Option scheitert jedoch meistens, weil nur eine Minderheit der NASH-Patienten es schafft, ihre Lebensgewohnheiten zu ändern, konkret: die Ernährung umzustellen und einer regelmässigen körperlichen Aktivität nachzugehen. Entsprechend vermögen nur relativ wenige Studien den Nutzen dieser Verhaltensänderungen in guter Qualität nachweisen. Dennoch konnte eine Metaanalyse von 12 kontrollierten Studien einen positiven Effekt von regelmässiger körperlicher Aktivität auf die Lebersteatose selbst bei lediglich geringer Gewichtsabnahme zeigen.

Viele Patienten, die sich für bariatrische Chirurgie qualifizieren, haben eine NASH. Da diese Operationen zur Verminderung der Insulinresistenz führen, ist eine nachfolgende NASH-Regredienz nicht verwunderlich. Es zeigte sich, dass postoperativ die Anzahl dieser Patienten mit NASH sich nach

fünf Jahre halbierten. Zudem nahmen neben der Verminderung der Insulinresistenz die Steatose und die hepatozellulären Ballonierung (als Hinweis für eine Zellschädigung) ab.

Die Behandlung mit Glitazone zur Verminderung der Insulinresistenz wurde in fünf randomisierte Doppelblindstudien im Vergleich mit Placebo untersucht. Die Metaanalyse dieser Studien zeigte, dass es zu einer signifikanten Abnahme der Steatose, der hepatozellulären Ballonierung, der Entzündung und der Fibrose kam. Trotz dieser viel versprechenden Resultate können Glitazone jedoch nicht zur Behandlung von NASH empfohlen werden. Denn sie führen zu einer signifikanten Gewichtszunahme und zu einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos, also zu Risiken, denen der typische NASH Patient von vorneherein ausgesetzt ist.

Vier randomisierte Doppelblindstudien, die Placebo mit der Standarddosis und der doppelten Dosis von Ursodesoxycholsäure (UDCA) verglichen, konnten keinen positiven Effekt als Monotherapie in Bezug auf NASH zeigen. In einer der beiden Studien mit doppelter UDCA-Standarddosis resultierte ein geringer Vorteil gegenüber Placebo. Insgesamt ist UDCA als Monotherapie gegen NASH nicht ausreichend wirksam.

Vitamine E (plus UDCA) ...

Eine Studie unserer Klinik zeigte jedoch, dass UDCA in Kombination mit Vitamine E (400 I.E. zweimal pro Tag) in einer zweijährigen Behandlung die Steatohepatitis bei einer kleinen Gruppe von NASH-Patienten merklich verbesserte. Vitamin E steht stellvertretend für verschiedene Substanzen, die dank ihrer antioxidativen Wirkung einen positiven Effekt auf wichtige Enzyme der NASH-Genese haben. Zwei qualitativ hochwertige Doppelblindstudien (eine bei Erwachsenen, die andere bei Kindern) konnten einen eindeutigen positiven Effekt von Vitamin E in Bezug auf NASH zeigen. Bis jetzt ist Vitamin E die einzige empfehlenswerte medikamentöse Therapie bei Patienten. Allerdings bleibt zu bedenken, dass eine – kontrovers diskutierte - Studie eine erhöhte Mortalität im Zusammenhang mit Vitamin-E-Substitution gezeigt hat. Die erst kürzlich erschienene SELECT-Studie lässt einen Zusammenhang zwischen Vitamin E-Substitution und erhöhtem Risiko für Prostatakarzinom bei Männern vermuten.

... oder Vitamin D

Inzwischen mehren sich die Hinweise, dass Vitamin D günstige Effekte auf den Fett- und Glucose-Stoffwechsel allgemein und die Fettleber im besonderen haben könnte. Beim Menschen zeigt sich eine Evidenz, dass Vitamin D sich günstig auf den Zucker (Glucose)-Stoffwechsel aus-

wirkt und die Insulin-Resistenz vermindert. In Anbetracht der Tatsache, dass eine Therapie mit Vitamin D3 2.100 I.E. pro Tag einen sicheren und kostengünstigen Therapieansatz sein könnte, scheint die Durchführung einer randomisierten Doppelblindstudie dringlich geboten und ethisch gerechtfertigt. Die Schweizerische Arbeitsgruppe für die Studie der Leber (SASL) plant eine solche Studie, die den therapeutischen Effekt einer 48-wöchigen Behandlung mit Vitamin D3 2.100 IU auf die Fettlebererkrankung bei Patienten mit histologisch nachgewiesener Fettleberhepatitis untersucht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Patienten mit einer Lebersteatose meistens asymptomatisch sind und nur wenige von ihnen eine Zirrhose entwickeln werden. Allerdings sind Lebersteatose-Patienten, auch aufgrund ihrer Grunderkrankung einem erhöhten kardiovaskulären und Malignom-Risiko ausgesetzt. Daher sollte die Therapie einer Lebersteatose nicht nur effektiv, sondern auch gut verträglich und ohne relevante Nebenwirkungen sein. Zurzeit gibt es keine anerkannte medikamentöse Therapie. Aktuell erzielt man die besten Resultate mit Vitamin E, aber auch weiterhin bleibt die sicherste, kostengünstigste und effektivste Therapie Life-Style Veränderungen.



Körperaktivität in der Natur als kostengünstige Therapie

Fatty Liver Inhibition of Progression (FLIP)

Die EU unterstützt eine auserwählte Gruppe von Zentrumskliniken, die sich auf die Behandlung von NASH spezialisiert haben. Unsere Klinik ist Teil dieses sogenannten Fatty Liver Inhibition of Progression (FLIP)-Konsortiums, das Patienten mit NASH in einer europäischen Kohorte zum besseren Verständnis der Pathophysiologie dieser Krankheit registriert. Zudem werden auch mögliche Risiken in Bezug auf die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms im Zusammenhang mit NASH studiert. www.flip-fp7.eu