

Prof. Dr. med. Jürg Reichen

Klinik für klinische Pharmakologie/ Hepatologie  
 Inselspital, Universität Bern  
 reichen@ikp.unibe.ch

Welche Leberkrankheiten beschäftigen meine Nachfolger?

## Zunahme der HCV Leberzirrhosen und NASH

In den nächsten Jahrzehnten kann aufgrund der natürlichen Sterberate eine Abnahme der Anzahl an Hepatitis C infizierten Personen beobachtet werden. Hingegen kommt es mit zunehmender Infektionsdauer zu einer deutlichen Zunahme der Leberzirrhose-rate sowie der damit verbundenen Komplikationen (akute Blutungen, hepatozelluläres Karzinom). Im Gleichschritt zur massiven Zunahme der Anzahl von adipösen Menschen wird es zu einer Erhöhung der Inzidenz der nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) kommen.

Eine Vielzahl von Studien zeigen sowohl eine Zunahme der Prävalenz von Lebererkrankungen als auch der Inzidenz deren Komplikationen. Eine Studie, welche am Notfallzentrum des Inselspitals durchgeführt wurde, ermöglicht einen Einblick in die *aktuelle* Grössenordnung der Problematik. In dieser Arbeit wurde die Prävalenz von Hepatitis B und C und die damit assoziierten Faktoren untersucht (Russmann 2007). Insgesamt wurden mehr als 5000 Patienten eingeschlossen. Bei 6.7% der Patienten war Anti-HBc und bei 2.7% Anti-HCV positiv. Drei Viertel der Beteiligten waren nicht gegen Hepatitis B geimpft oder kannten ihren Impfstatus nicht. Unter den Anti-HCV-positiven Patienten waren nur 49% über ihre Krankheit informiert.

Die *zukünftige* Entwicklung der Hepatitis C Infektion wird in einer interessanten amerikanischen Studie prognostiziert (Davis 2003). Während die Prävalenz der Infizierten in den nächsten 40 Jahren aufgrund der natürlichen Todesfälle langsam abnimmt, steigt der Anteil der Leberzirrhotiker stetig an (Abb. 1). Parallel mit der *Zunahme der Leberzirrhose* steigen die damit verbundenen *Komplikationen* (dekompensierte Leberzirrhose, hepatozelluläres Karzinom) sowie die Anzahl der Todesfälle.

### Effizienz antiviraler Therapien

Eine spanische Studie untersuchte die zukünftige Entwicklung der *chronischen Hepatitis C* Infektion sowie das Potential breit angelegter *antiviraler Therapien* während der nächsten 30 Jahre (Buti 2005). Aufgrund der natürlichen Todesrate kommt es auch in Spanien zur einer Abnahme der infizierten Population. Hingegen ist mit einer Zunahme der Leberzirrhosepatienten um 14% zu rechnen. Die asso-

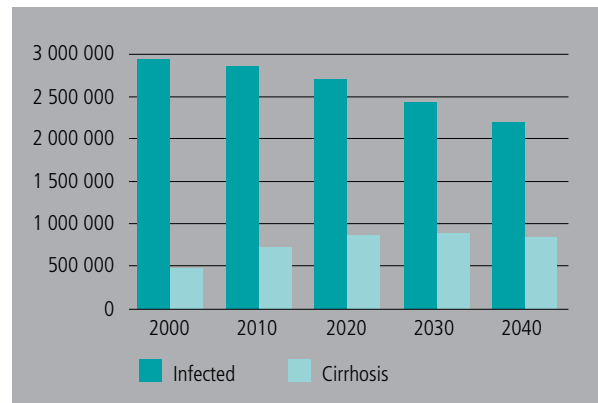


Abb. 1. Verlauf der HCV-Leberzirrhoserate in den USA (Davis et al., Liver Transpl 2003)

ziierte Morbidität wird um 10% steigen und damit auch die HCV verbundenen Kosten. Die Autoren untersuchten des Weiteren die Auswirkungen, welche eine flächendeckende Behandlung der HCV Patienten auf die zukünftige Entwicklung haben würde. Eine antivirale Therapie mit *Peginterferon und Ribavirin* bei 10% bzw. 50% der sich qualifizierenden HCV Population würde zu einer 6% bzw. 26% Reduktion der Morbidität führen. Gleichzeitig könnte die Mortalität um 4% bzw. 20% reduziert werden.

### Kumulativer Effekt

Krankhaftes Übergewicht zählt bereits heute zu den Haupttodesursachen in der westlichen Welt. Parallel mit der zunehmenden Prävalenz adipöser Menschen musste eine Zunahme der *alkoholischen (ASH)* und der *nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH)* festgestellt werden. Diese Fettleberhepatiti-

den können in einem gewissen Prozentsatz zur Leberfibrose und Leberzirrhose führen. Diese Lebererkrankungen sind, wie die Dionysos Studie in der italienischen Bevölkerung zeigen konnte, eng mit schwerem Übergewicht als auch mit übermäßigem Alkoholkonsum verbunden. Die *Adipositas* konnte als Hauptfaktor identifiziert werden, gefolgt vom exzessivem *Alkoholkonsum* (> 30 g/Tag). Beide Faktoren haben zudem einen *kumulativen Effekt* auf das Entstehen der Steatosis hepatis. Zudem ist die Steatohepatitis mit dem Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert.

### Nicht-invasive Diagnosestellung

Die Diagnosestellung und der Ausschluss der Fibrose/Zirrhose konnte bislang nur mittels *Leberbiopsie* erfolgen. In einer neueren Studie wurde jedoch ein einfacher Algorithmus zum Fibroseausschluss bei Patienten mit metabolischem Syndrom vorgestellt (Lainé 2004). Bei 173 Patienten, welche alle erhöhte Transaminasen aufwiesen, wurde die Serum *Hyaluronsäure* und das *CDT (carbohydrate-deficient transferrin)* bestimmt. Bei allen Patienten wurde als Goldstandard eine Leberbiopsie durchgeführt. Lag der Serum Hyaluronsäurespiegel unter 35 µg/l so wurde bei keinem Patienten eine Leberfibrose nachgewiesen. Lag der Hyaluronsäurespiegel über 35 µg/l und war gleichzeitig der CDT/Transferrin Quotient kleiner als 0.9 so fand sich in der überwiegenden Anzahl der Patienten ebenfalls keine Fibrose. Lediglich diejenigen Patienten mit einem hohen Hyaluronspiegel und einem CDT/Transferin Quotienten von über 0.9 zeigten in etwa zwei Drittel der Fälle bioptisch eine Leberfibrose.

### Karzinomrisiko bei NASH

Ferner scheint die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) in einem nicht zu vernachlässigbaren Prozentsatz nach etablierter Zirrhose mit dem hepatozellulärem Karzinom vergesellschaftet zu sein. Die Hepatitis C Infektion ist zwar die Hauptursache der Leberzirrhose und des Leberzellkarzinoms, viele sogenannte kryptogene Zirrhosen zeigten jedoch bei genauerer Analyse Charakteristika der NASH. Diese NASH assoziierten hepatozellulären Karzinome waren häufig grösser und somit in den selteneren Fällen kurativ resektabel (Marrero, 2002).

### Zukunftsperspektiven

Die Zunahme der Hepatitis C assoziierter Leberzirrhose sowie der alkoholischen als auch der nicht-alkoholischen Steatohepatitis stellt eine grosse Herausforderung für zukünftige Hepatologen dar. Ansatzpunkte ergeben sich in einer progressiven positiven Beeinflussung der prädisponierenden Faktoren (Lifestyle, Adipositas, Alkoholkonsum) sowie in einer verbesserten Früherkennung. Die Hepatologen werden in der Zukunft zudem über verbesserte Therapieoptionen verfügen, dies in Form von Antifibrotika sowie Medikamenten, welche zunehmend auf molekularbiologischer Ebene (ras-Inhibitoren, p53 Rekonstitution) ansetzen (Abb. 2).

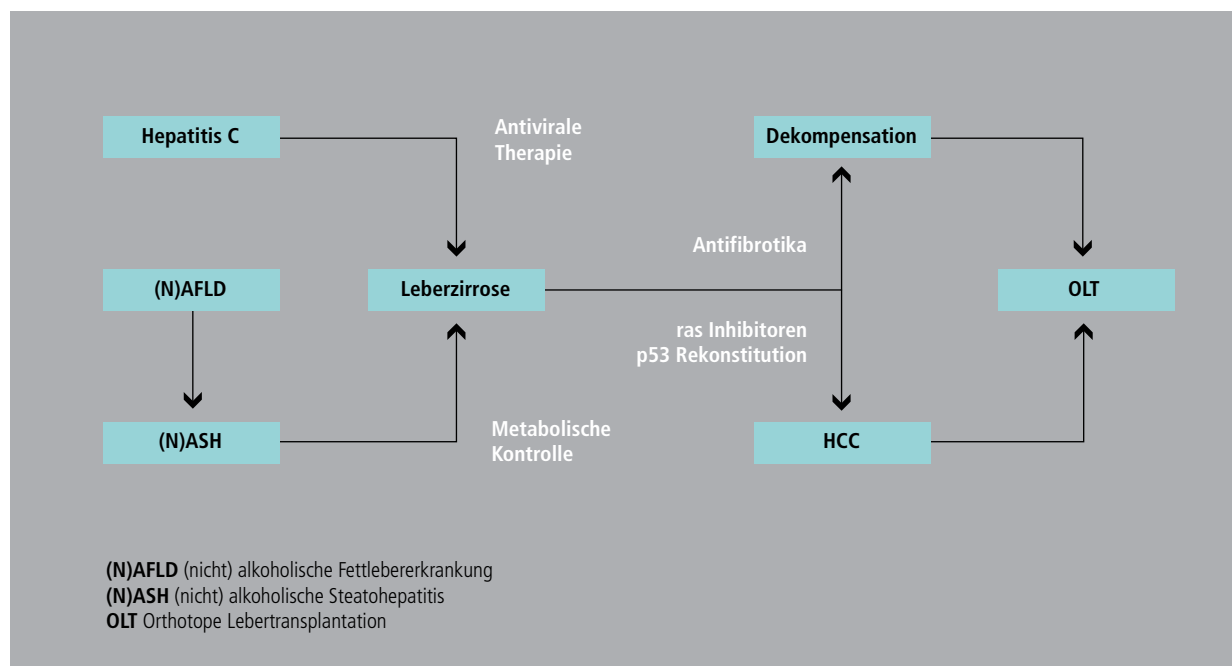


Abb. 2. Lebererkrankungen und potentielle Interventionsmöglichkeiten.