

NASH

J. Siebler

Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz, 1. Medizinische Klinik und Poliklinik, Mainz

Die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) ist aufgrund der steigenden Inzidenz in den Industrienationen in den letzten Jahren zunehmend in das Interesse der medizinischen Forschung gerückt. Sie stellt mittlerweile die Hauptursache für erhöhte Leberwerte in den Industrienationen dar. Als Risikofaktoren gelten Übergewicht, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus Typ 2 bzw. gestörte Glukosetoleranz.

Die Pathomechanismen, die zur Entwicklung einer Fettleberhepatitis beitragen, sind in den letzten Jahren zunehmend aufgeklärt worden. Es wird ein zweistufiges Schädigungsmodell diskutiert, in dem die erste Stufe die Verfettung der Hepatozyten durch Akkumulation von Triglyceriden beinhaltet und die zweite Stufe durch Progression von der Fettleber zur Fettleberhepatitis definiert wird. Von pathophysiologischer Bedeutung ist die Zunahme freier Fettsäuren und deren vermehrte Oxidation, die über eine Aktivierung von NF-KB zu einer Hochregulation proinflammatorischer Zytokine führt. Neuere Daten weisen auf eine zentrale Rolle der NF-KB-Aktivierung durch IKK/NEMO für die Entstehung einer nicht-alkoholischen Fettleber hin (1). Desweiteren konnte mittels leptinefizienten ob/ob-Mäusen, die ein in vivo-Modell der nicht-alkoholischen Fettleber darstellen, gezeigt werden, dass Endotoxine aus dem Darm eine wichtige Rolle für die Progression der Erkrankung von der Fettleber zur Fettleberhepatitis spielen (2).

Klinisch verläuft die NASH zunächst meist asymptomatisch. Häufig sind erhöhte Leberwerte der erste Befund, der eine weitere Abklärung nach sich zieht. Diese sollte den Ausschluss einer viralen, autoimmunen oder kongenitalen Genese der Leberwerterhöhung beinhalten. In der bildgebenden Diagnostik weist die Sonografie bezüglich der Diagnose 'Fettleber' eine hohe Sensitivität und Spezifität auf, die sonografische Beurteilung hinsichtlich Entzündung oder Fibrose ist jedoch deutlich unsicherer. Die sonografische Elastografie und die serologischen Fibrose-Marker können die Diagnostik ergänzen, der Goldstandard zur Beurteilung der Leberschädigung ist jedoch die Leberbiopsie.

Die Prognose der Fettleber kann aufgrund der Ergebnisse mehrerer Studien als sehr gut bezeichnet werden. Im Gegensatz hierzu kann der Verlauf der NASH nicht so günstig bewertet werden: in 10-30% muss mit einer Progression zur Fibrose gerechnet werden. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Fibrose sind neben höherem Lebensalter des Patienten Übergewicht, Diabetes mellitus und ein Verhältnis GOT/GPT > 1 (4).

Die Therapie der NASH sollte sich v. a. an den Begleiterkrankungen, die in der Regel das Metabolische Syndrom betreffen, orientieren. Verschiedene Therapieansätze der NASH sind bislang in klinischen Studien untersucht worden. Zahlreiche unkontrollierte Studien lassen vermuten, dass die Gewichtsreduktion in Kombination mit körperlicher Aktivität einen positiven Effekt auf den Grad der Verfettung zu haben scheint, während eine histologische Besserung von Entzündung und Fibrose drastische Gewichtsabnahmen erfordern. Der seit langem in der Therapie des Typ 2 Diabetes verfügbare Insulinsensitizer Metformin zeigte in Pilotstudien widersprüchliche Daten. In der größten randomisierten Studie, in der gegen Vitamin E und Diät verglichen wurde, konnte eine signifikante Reduktion der Transaminasen

und histologisch eine Besserung der Steatose und Fibrose demonstriert werden (5). Glitazone führen als Liganden des PPARgamma-Rezeptors ebenfalls zu einer Steigerung der Insulinsensitivität. Sowohl für Rosiglitazone, als auch für Pioglitazone, liegen positive, kontrollierte Studien vor, die auch im Bezug auf die Leberhistologie eine signifikante Verbesserung zeigten (6, 7, 8). Allerdings ergab eine Metaanalyse aus Studien zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für Rosiglitazone (9).

Da die NASH häufig mit einer Hyper- und Dyslipidämie vergesellschaftet ist, werden Lipidsenker als mögliche Behandlungsoption angesehen. Für das Fibrat Gemfibrozil existiert eine randomisierte, kontrollierte Studie, die eine Senkung der Transaminasen demonstriert, eine Verlaufshistologie wurde jedoch nicht durchgeführt (10). Desweiteren konnte weder für die Antioxidantien Vitamin C und E, noch für Ursodesoxycholsäure in randomisierten, kontrollierten Studien ein relevanter Benefit gezeigt werden.

Interessante therapeutische Strategien erscheinen aus heutiger Sicht die Blockade der NF-KB-Aktivierung, die in Tiermodellen zu einer Verbesserung der NASH führt, sowie die Hemmung des Cannabinoid-Rezeptorsystems durch Rimonabant. Rimonabant ist von der EMEA bereits zur Gewichtsreduktion zugelassen, die FDA erteilte diese mit dem Verweis auf beobachtete psychische Nebenwirkungen nicht. Schließlich wurden kürzlich auch für Tranilast als TGF- β -blockierende Substanz vielversprechende Daten zur Therapie der NASH im Tiermodell publiziert (11).

Literatur:

1. Luedde et al., Cancer Cell 2007; 11: 119-132.
2. Faggioni et al., Am J Physiol 1999; 276: R136-R142.
3. Takahashi et al., J Exp Med 1999, 189: 207-212.
4. Angulo et al., Hepatology 1999; 30: 1356-1362.
5. Bugianesi et al., Am J Gastroenterology 2005; 1082-1090.
6. Belfort et al., N Engl J Med 2006; 355: 2297-2307.
7. Aithal et al., Gastroenterology 2008, Jun 25 Epub ahead of print.
8. Neuschwander-Tetri et al., Hepatology 2003; 38: 1003-1017.
9. Nissen and Wolski, N Engl J Med 2007; 356: 2457-2471.
10. Basaranoglu et al., J Hepatology 1998; 29: 495-501.
11. Uno et al., Hepatology 2008; 48: 109-118.

Kontaktadresse:

PD Dr. med. Jürgen Siebler
1. Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz