

Diagnostik, Prognose und therapeutische Möglichkeiten der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung

Carl M. Oneta^a, Jean-François Dufour^b



Unter dem Begriff der «nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung» (NAFLD = «non-alcoholic fatty liver disease») wird ein ganzes Spektrum verschiedener Formen und Schweregrade der pathologischen Leberverfettung mit unterschiedlicher Prognose zusammengefasst. Dieses umfasst auf der einen Seite die gutartige, nicht progrediente nicht-alkoholische Fettleber (NAFL = «non-alcoholic fatty liver») und auf der anderen Seite die nicht-alkoholische Fettleberhepatitis oder Steatohepatitis (NASH = «non-alcoholic steatohepatitis»), die mit einer Leberentzündung einhergeht und deshalb zu einer Leberfibrose und -zirrhose führen kann. Die klinische Herausforderung für den behandelnden Arzt besteht vor allem darin, die progredienten NASH-Fälle herauszufiltern, um sie einer regelmässigen Kontrolle und eventuellen Therapie zuzuführen. Weder klinisch noch radiologisch kann zwischen diesen beiden Formen unterschieden werden. Zudem existiert kein nicht-invasiver Test, der die beiden Krankheitsentitäten sicher voneinander zu trennen vermag. Zur Diagnosestellung ist deshalb eine Leberbiopsie notwendig. Da das histologische Bild mit demjenigen der alkoholischen Steatohepatitis (ASH = «alcoholic steatohepatitis») identisch ist, muss vor allem anamnestisch ein übermässiger Alkoholkonsum rigoros ausgeschlossen werden. NASH ist eine häufige Erkrankung. Die letzten Jahre haben gezeigt, dass weit mehr Menschen an einer NASH leiden als initial angenommen. Ihr Risiko, in eine Leberzirrhose überzugehen, ist wahrscheinlich demjenigen der Hepatitis C vergleichbar. Die therapeutischen Möglichkeiten sind immer noch beschränkt, aber dank einer intensiven Forschungsarbeit in den letzten 15 Jahren sind sehr wichtige neue pathogenetische Erkenntnisse gewonnen worden, aufgrund derer erste Therapieansätze gemacht werden konnten [1]. Dieser Übersicht ist mit dem Ziel geschrieben worden, die Leser einerseits vermehrt für das Krankheitsbild der NASH und die Notwendigkeit ihrer Diagnosestellung zu sensibilisieren, sowie andererseits die aktu-

ellen therapeutischen Möglichkeiten aufzuzeigen.

Häufigkeit, klinisches Krankheitsbild und Diagnostik

Das vom Pathologen Ludwig und Mitarbeitern im Jahre 1980 erstmals als NASH beschriebene Krankheitsbild [2] wird in der Zwischenzeit auf eine der häufigsten Lebererkrankungen in der westlichen Welt mit einer Prävalenz von ca. 3% geschätzt [3, 4]. Am häufigsten wird NASH bei Personen mit Übergewicht, Hyperlipidämie und Hyperglykämie, respektive im Rahmen des sog. «metabolischen Syndroms» gefunden. Es kristallisiert sich immer mehr heraus, dass die Insulinresistenz bei diesen Patienten als pathogenetischer Faktor eine zentrale Rolle spielt [5–8]. Tabelle 1 fasst die häufigsten mit NASH assoziierten Krankheitsbilder zusammen. Wie die Tabelle ebenfalls zeigt, können auch verschiedene Medikamente eine NASH bewirken.

Klinisch bleiben die meisten Patienten bezüglich ihrer Lebererkrankung asymptomatisch. Ein Leberschaden wird lediglich aufgrund chronisch, leichtgradig erhöhter Transaminasenwerte vermutet, wobei ein ASAT/ALAT-Verhältnis von >1 bei fehlendem Alkoholkonsum meist auf eine bereits bestehende Leberzirrhose hindeutet. Eine leichte Erhöhung der γ -GT und AP kann ebenfalls vorhanden sein. Sehr häufig leiden diese Patienten unter Krankheiten, die mit einer Insulinresistenz einhergehen, so wie einer Adipositas, einem Diabetes mellitus Typ 2 und/oder einer Hyperlipidämie. Letztere brauchen aber nicht zwingend zugegen zu sein.

Eine NASH kann klinisch nur vermutet werden. Es gibt für die Diagnose keinen spezifischen nicht-invasiven Test. Sie muss vielmehr per exclusionem gestellt werden [1]. Tabelle 2 fasst das diagnostische Vorgehen zusammen. Die entscheidenden Punkte sind erstens der Abschluss eines übermässigen Alkoholgusses,

^a Departement für Innere Medizin, Gastroenterologische Abteilung, Inselspital Bern

^b Departement für Klinische Pharmakologie, Universität Bern

Korrespondenz:
Dr. med. Carl M. Oneta
Dept. für Innere Medizin
Gastroenterologische Abteilung
Inselspital
CH-3010 Bern

carl.oneta@insel.ch

Tabelle 1: Mit nicht-alkoholischer Steatohepatitis (NASH) assoziierte Krankheitsbilder.

Metabolisches Syndrom (Adipositas, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Hypertonie)
Rascher Gewichtsverlust im Rahmen von
Jejuno-ilealen Bypass-Operationen
Gastroplastie
Extensiver Dünndarmresektion
Totale parenterale Ernährung
Medikamente/Toxine
Amiodarone
Tamoxifen, Toremifen
Synthetische Östrogene
Steroide
Isoniazid
Perhexinmaleat
4,4'-Diethylaminoethoxyhexestrol
Petrochemikalien
Jejunale Divertikulose mit bakterieller Überwucherung
Angeborene Stoffwechselstörungen
M. Wilson (Kupferstoffwechselstörung)
Tyrosinämie
Abetalipoproteinämie
Hypobetalipoproteinämie

zweitens der Ausschluss anderer bekannter Lebererkrankungen sowie drittens das typische histologische Bild bei der Leberbiopsie.

Schwierig ist oftmals der sichere Ausschluss eines Alkoholabusus. Die toxische Leberschwelle für Alkohol liegt bei ca. 30 g/Tag [9], weshalb für die Diagnose einer NASH eine maximale tägliche Alkoholkonsumation von <20 g/Tag verlangt wird (<140 g/Woche). Ein Verhältnis von ASAT/ALAT von <1 sowie ein Normalwert für das CDT (Carbohydrate Deficient Transferrin) sprechen gegen eine alkoholische Hepatopathie. Es ist nach metabolischen Störungen wie den Komponenten des metabolischen Syndroms (Adipositas, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und Hypertonie) zu fahnden.

Bezüglich der Indikation zur Leberbiopsie sind vor allem zwei Studien von Interesse: Die eine Studie demonstriert, dass eine Leberfibrose bei unter 45jährigen Patienten mit einem BMI von <31 kg/m² und ohne Diabetes mellitus nicht vorhanden ist [10], während die andere eine Assoziation mit septaler Fibrose in den folgenden Situationen zeigt: Alter >50 Jahre, BMI >28 kg/m², Triglyzeride >1,7 mmol/l und ALAT-Werte höher als das Doppelte der Norm [11]. Diese Daten erlauben die Empfehlung, bei Patienten mit unklarer Leberwerterhöhung dann eine Leberbiopsie durchzuführen, wenn die folgenden zwei klinischen Situationen gegeben sind: Erstens Alter >45 Jahre und zweitens Pa-

Tabelle 2. Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH).

Anamnese:
Quantifizierung einer vermehrten Alkoholkonsumation (<140 g pro Woche) resp. Ausschluss einer alkoholischen Lebererkrankung
Suche nach Manifestationen eines metabolischen Syndroms: Adipositas, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Hypertonie
Vorhandensein von Risikofaktoren für eine virale Hepatitis (B und C)
Medikamenteneinnahme während der letzten 6 Monate resp. Ausschluss einer Medikamenten-induzierten Hepatopathie
Auffällige Familienanamnese bezüglich Hämochromatose, M. Wilson oder α_1 -Antitrypsin-Mangel
Laboruntersuchungen zum Ausschluss anderer bekannter Lebererkrankungen:
Hepatitis B und C: HBs-Ag, anti-HBc, anti-HCV
Hämochromatose: Transferrin-Sättigung, Ferritin, genetische Untersuchungen (C282Y, H63D)
Autoimmune Hepatopathien (AIH, PBC, PSC): ANA, ASM, LKM1, AMA, ASLA, ANCA, IgG, IgM
M. Wilson: Zöruloplasmin, quantitative Kupferausscheidung im 24 h-Urin
α_1 -Antitrypsin-Mangel: α_1 -AT
Leber-Ultraschall:
Verdacht auf eine Leberverfettung (Steatosis hepatis)
Ausschluss fokaler Läsionen
Leberbiopsie:
Ist notwendig, damit die Diagnose gestellt werden kann

tienten jeden Alters, bei denen mindestens zwei Symptome des metabolischen Syndroms vorhanden sind. Die Leberbiopsie ermöglicht nicht nur die Diagnose, sondern gibt auch wichtige prognostische Informationen. So bringen das Vorhandensein eines «Ballooning» der Hepatozyten, von Mallory-Körperchen sowie einer Fibrose im Vergleich zur «simplen» Lebersteatose eine ca. zehnmal erhöhte leberassoziierte Mortalität mit sich [12]. Eine bereits vorhandene Leberzirrhose infolge NASH ist von den gleichen Komplikationen wie eine Zirrhose anderer Ätiologie begleitet und benötigt die entsprechende Nachsorge.

Histologisches Bild und Differentialdiagnose

Das typische histologische Bild der NAFLD ist durch eine Lebersteatose mit «ballonierten» Hepatozyten, durch eine meist milde lobuläre Entzündung und eine perivenuläre Kollagenablagerung gekennzeichnet. Bezüglich Schweregrad können leichte Veränderungen im Sinne einer «simplen» Steatose mit oder ohne Entzündung beobachtet werden bis hin zur Fibrose und Zirrhose [13]. Im Stadium der Zirrhose wird oft die Steatose vermisst, weshalb die Abgrenzung zur kryptogenen Zirrhose dann recht schwierig werden kann. So gibt es Studien, die darauf hinweisen, dass es sich wahrscheinlich bei einem beträchtlichen Anteil kryptogener Zirrhosen um eine «ausgebrannte» NASH handelt [14, 15]. Ein sinnvolles histopathologisches Grading und Staging ist von Brunt vorgeschlagen worden und hat mittlerweile breite Akzeptanz erhalten [13].

Bei jungen Leuten muss differentialdiagnostisch ein M. Wilson durch Bestimmung der 24-h-Kupfer-Urinausscheidung und evtl. genetische Tests ausgeschlossen werden, weil das histologische Bild ähnlich sein kann. Viel häufiger wird man bei NASH-Patienten mit einer Eisenüberladung konfrontiert und es werden gehäuft Mutationen im HFE-Gen gefunden [16–19]. Deshalb muss bei erhöhter Transferin-Sättigung eine hereditäre Hämochromatose genetisch ausgeschlossen werden. Das gleichzeitige Vorhandensein hepatischer Eisenüberladung, erhöhter Leberwerte, Hyperferritinämie und normaler Transferrinsättigung stellt wahrscheinlich ein eigenständiges Syndrom dar, das erstmals 1997 von Moirand et al. beschrieben worden ist und eng mit der Insulinresistenz sowie histologisch mit einer Steatohepatitis vergesellschaftet ist [20]. Schliesslich ist daran zu denken, dass NASH durchaus auch gleichzeitig mit einer anderen Lebererkrankung vorkommen kann. Dies ist bei Patienten mit chronischer viraler Hepatitis beschrieben worden, wobei die Koexistenz beider

Erkrankungen die Krankheitsprogression und das Ansprechen auf eine antivirale Therapie negativ beeinflusst.

Pathogenese

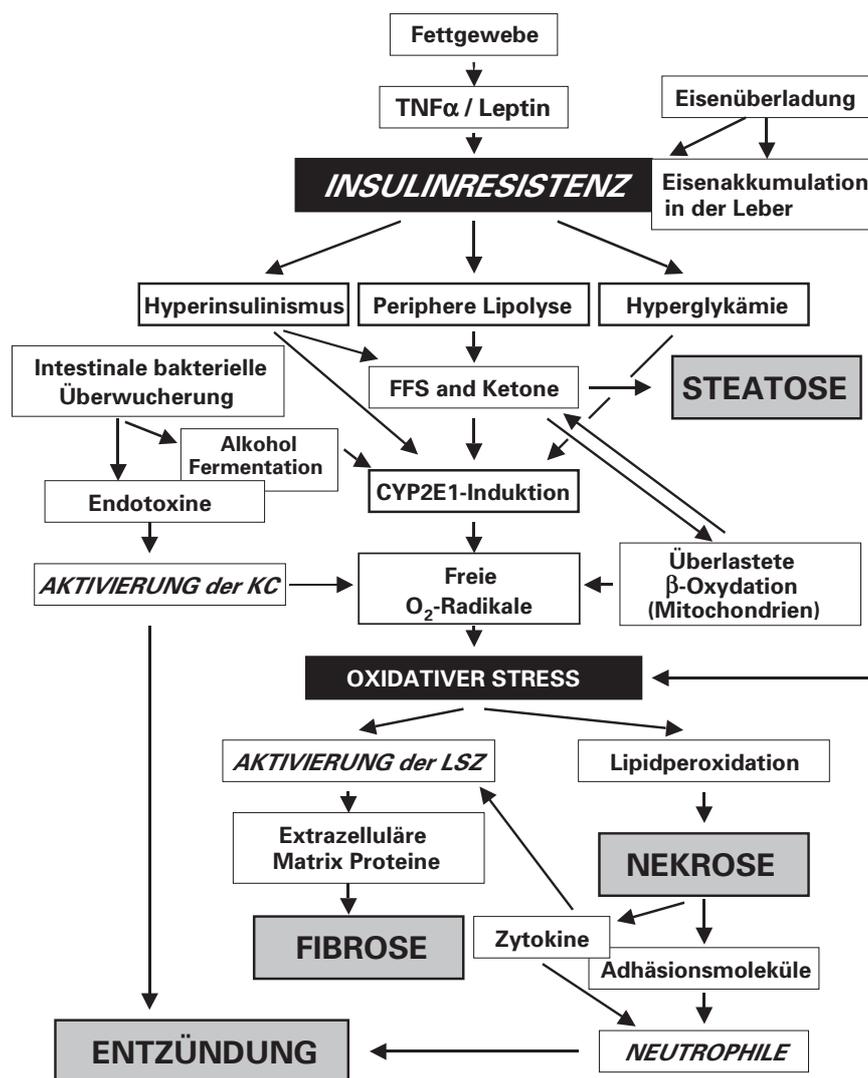
Bei der Pathogenese der NAFLD spielt die Insulinresistenz eine zentrale Rolle [1]. Sie führt zu erhöhten Spiegeln von freien Fettsäuren (FFS) im Blut und zu deren vermehrter Aufnahme in die Leber. Wegen metabolischer Überforderung werden die nicht als VLDL sezernierten FFS in den Hepatozyten abgelagert, was in der Lebersteatose resultiert. Es handelt sich hierbei um eine «benigne» Verfettung, die prinzipiell reversibel ist. In den meisten Fällen, aber nicht in allen [21, 22] tritt eine Insulinresistenz im Rahmen einer Adipositas und eines Diabetes mellitus Typ 2 auf [23].

Warum es bei den einen Patienten bei der benignen Lebersteatose bleibt und bei anderen zum Auftreten einer NASH mit Progression in eine Leberfibrose resp. Zirrhose kommt, bleibt immer noch im Dunkeln. Als ursächliche Momente werden sog. «second hit»-Mechanismen diskutiert [24]. Ein sehr wichtiger Faktor, der die entzündlichen Reaktionen bei NASH zumindest mitbedingen könnte, ist ein oxidativer Stress, bei welchem verschiedene toxische freie Sauerstoffradikale gebildet werden. Durch Reaktion mit den Lipidmembranen kommt es zu deren Zerstörung (Lipidperoxidation). Dadurch werden einerseits Zellnekrosen verursacht und andererseits Botenstoffe, wie z.B. Zytokine, Interleukine und Adhäsionsmoleküle, freigesetzt, die eine Entzündungsreaktion hervorrufen (Leukozyteninfiltration). Im Rahmen von NASH gibt es verschiedene Auslöser oxidativen Stresses. Hierzu gehören die vermehrte Fettoxidation, die Hyperglykämie und vor allem auch das Zytochrom P4502E1 (CYP2E1), das bei NASH-Patienten induziert ist [25]. Letzteres ist verantwortlich für die mikrosomale ω 1- und ω 2-Oxidation von FFS, was zur Bildung zytotoxischer Decarboxylsäuren und vor allem auch zu freien Radikalen führt. Die Regulation der CYP2E1-Expression ist sehr komplex und teilweise durch das Insulin kontrolliert. Seine Induktion bei NASH-Patienten resultiert sehr wahrscheinlich aus einer herabgesetzten Empfindlichkeit der Hepatozyten für Insulin infolge der Insulinresistenz [26]. Weitere Quellen für freie Radikale sind ein häufig vorhandener Eisenüberschuss in der Leber sowie die Aktivierung der Kupffer-Zellen. Und schliesslich tun verminderte antioxidative Abwehrmechanismen das ihre dazu.

Ein zweiter wichtiger Faktor, der für die Progression der gewöhnlichen Fettleber in eine NASH als Mitursache diskutiert wird, ist die Aktivierung residenter Makrophagen der Le-

Abbildung 1.

Überblick über die Mechanismen, die der Pathogenese der nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) zugrunde liegen (nach [1]). Infolge einer vermehrten Bildung von TNF α im peripheren Fettgewebe entsteht eine Insulinresistenz. Die Folge davon sind erhöhte Konzentrationen von freien Fettsäuren (FFS) und Ketonkörpern, welche wiederum den Hauptstimulus für die Induktion des Zytochrom P450 2E1 (CYP2E1) in den Hepatozyten darstellen. Als zentraler Mechanismus bei NASH entsteht ein oxidativer Stress. Dieser führt zur Hepatozytennekrose und Aktivierung der Lebersternzellen (LSZ), welche über die Produktion von Kollagen für die Entstehung der Fibrose verantwortlich sind. Die durch Endotoxine aktivierten Kupffer-Zellen (KC) sind am Entzündungsgeschehen mitbeteiligt.



ber, der Kupffer-Zellen, durch sog. Endotoxine, welche die Leber über die Pfortader vom bakteriell überbesiedelten Darm (ein Zustand, der bei NASH gehäuft gefunden wird [27]) erreichen. Die Endotoxine, die Bakterienwandbestandteile darstellen, werden dabei über Rezeptoren von den Kupffer-Zellen abgefangen. Dadurch werden diese aktiviert und produzieren wichtige Zytokine und Interleukine (TNF α , IL-6). Dies führt ebenfalls zu zytotoxischen Effekten, entzündlichen Reaktionen und einer Aktivierung der sog. Lebersternzellen, die für die Produktion extrazellulärer Matrix inklusive des Kollagens verantwortlich sind. Letztere Zellen können übrigens auch direkt durch Produkte des oxidativen Stresses angeregt werden. Die Aktivierung der Lebersternzellen führt somit zur Fibrosierung und bei anhaltendem Stimulus zur Leberzirrhose [1]. Eine Übersicht über die aktuelle Vorstellung der Pathogenese der NASH ist in Abbildung 1 gegeben.

Therapeutische Möglichkeiten

Die therapeutischen Möglichkeiten bei der NASH sind begrenzt. Bisher gibt es noch keine randomisierte und kontrollierte Studie, die einen positiven Effekt irgend einer Substanz oder Massnahme statistisch gegenüber Placebo belegt. Von den pathophysiologischen Erkenntnissen kann aber abgeleitet werden, dass insbesondere Massnahmen, die die Insulinresistenz herabsetzen, einen positiven Effekt auf die Lebererkrankung haben können. Für einzelne Therapien liegen sogar bereits kleinere Pilotstudien vor.

Basierend auf den pathophysiologischen Überlegungen können vor allem vier therapeutische Angriffspunkte diskutiert werden:

- die Insulinresistenz (durch Gewichtsreduktion, Erhöhung der Insulinsensitivität, Verminderung der Hypertriglyzeridämie)
- der Eisenüberschuss (durch Aderlässe)
- der oxidative Stress (durch Vitamin E, Betain, Silymarin, SAM und N-Acetylcystein)
- Zytoprotektion (durch UDCA).

Insulinresistenz

Bei übergewichtigen resp. adipösen Patienten liegt es auf der Hand, dass eine Gewichtsreduktion erreicht werden sollte. Gewichtsreduktion verbessert die Insulinresistenz sowie die Glukoseverwertung [28, 29] und kann auch zu einer Normalisierung erhöhter Leberwerte führen [30]. Regelmässige körperliche Aktivität unterstützt diesen Prozess. Zu rasche Gewichtsreduktionen, wie sie z.B. nach jejuniolealen Bypass-Operationen vorkommen können, sollten allerdings vermieden werden, da es dabei zu einem Leberschaden im Sinne einer «akuten» NASH kommen kann.

In einer kürzlich erschienen Studie ist gezeigt worden, dass sich Patienten mit NASH im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen ungünstiger ernähren [31]. So haben NASH-Patienten in signifikantem Ausmass mehr gesättigte Fettsäuren, weniger mehrfach-ungesättigte Fettsäuren, weniger Faserstoffe und auch geringere Mengen an Vitamin E und C zu sich genommen. Eine fachkundige Diätberatung sollte deshalb allen Patienten nicht nur zur Gewichtsreduktion, sondern auch in Hinblick auf eine ausgewogene Ernährung, die reich an mehrfach-ungesättigten Fettsäuren, Fasern und Antioxidantien ist, empfohlen werden.

Im weiteren ist es sinnvoll, einen bestehenden Diabetes mellitus «scharf» einzustellen. Entscheidend ist, dass die Insulinsensitivität erhöht wird. Metformin und Thiazolidinedione (TZD) vermögen dies zu tun. Metformin bewirkt eine Inhibition des hepatischen Glukose-Outputs über eine Hemmung der Glukoneogenese. In einer kleinen Pilotstudie konnte gezeigt

werden, dass eine viermonatige Therapie von Patienten mit Lebersteatose zu einer signifikanten Reduktion der Transaminasen und zu einer Verkleinerung des Leber Volumens führt [32]. Metformin sollte aber gerade bei Patienten mit Leberzirrhose mit Vorsicht verwendet werden, da es zur Laktatazidose kommen kann. Zudem ist für Metformin auch eine idiosynkratische Hepatotoxizität beschrieben worden. Bevor Metformin als Behandlung für NASH empfohlen werden kann, sind zuerst die Resultate von randomisierten, kontrollierten Studien abzuwarten.

Auch bei den TZD wie Troglitazone, Rosiglitazone und Pioglitazone sind Hepatotoxizitäten beschrieben worden, wobei die letzteren einen anderen Substanztypen ein anderes toxisches Profil aufweisen als Troglitazone. Troglitazone musste sogar vom Markt zurückgezogen werden. In einer Pilotstudie bei NASH-Patienten über 6 Monate brachte Troglitazone eine Normalisierung der Transaminasen bei 70% der Patienten, eine histologische Verbesserung konnte aber nicht festgestellt werden [33]. Rosiglitazone und Pioglitazone, die durch Aktivierung der PPAR γ , welche nukleäre Rezeptoren im Fettgewebe darstellen und eine normale Insulin-Sensitivität unterhalten, die Freisetzung von freien Fettsäuren und TNF α durch die Adipozyten vermindern, sind aber in der Therapie von NASH sehr vielversprechend. In Bern, am Institut für klinische Pharmakologie, läuft aktuell eine Studie, die einen Vergleich von Rosiglitazone mit Placebo bei NASH-Patienten vorsieht.

Schliesslich gibt es Evidenzen, dass die Behandlung der Hypertriglyzeridämie ebenfalls von positiven Effekten bei NASH-Patienten begleitet ist. In einer Studie mit Gemfibrozil konnte bereits nach 4 Wochen eine signifikante Verbesserung der Leber- sowie Triglyzeridwerte beobachtet werden [34]. Während Bezafibrate eine positive Wirkung bei Tamoxifen- und Toremifen-induzierter NASH gezeigt hat [35], ist bei Clofibrate kein Effekt nachgewiesen worden [36]. Auch wenn diese Fibrate als sichere Medikamente zu betrachten sind, so kann über ihre Wirksamkeit noch keine definitive Aussage gemacht werden.

Eisenüberschuss

Es ist gezeigt worden, dass eine Eisendepletion mit einer Besserung der Fasten- und der Glukose-stimulierten Plasmainsulinkonzentration einhergeht resp. zu einer Verminderung der Insulinresistenz führt [37]. Diese Beobachtung sowie die Hinweise von Studien, die Eisen als Kofaktor bei der Entstehung anderer chronischer Leberkrankheiten ansuldigen [38], lassen die Empfehlung zu, bei NASH-Patienten mit erhöhten Eisenparametern eine Aderlasstherapie durchzuführen.

Quintessenz

- Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung ist als Zivilisationskrankheit zu betrachten und stellt eine der häufigsten Lebererkrankungen in der westlichen Welt dar.
- Sie ist sehr stark mit dem metabolischen Syndrom assoziiert. Pathogenetisch steht eine Insulinresistenz ganz im Vordergrund.
- Die Diagnose wird im Ausschlussverfahren gestellt. Es müssen einerseits ein erhöhter Alkoholkonsum und andererseits die üblichen bekannten Lebererkrankungen ausgeschlossen werden. Die endgültige Diagnose kann nur histologisch mittels einer Leberbiopsie gestellt werden.
- Ebenfalls kann nur mittels Leberbiopsie zwischen der gutartigen Fettleber und der potentiell in eine Leberzirrhose übergehenden nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) unterschieden werden.
- Die Therapie beinhaltet aktuell die konsequente Behandlung der Komponenten des metabolischen Syndroms. Etablierte medikamentöse Therapien gibt es noch nicht. Patienten sollten aber in klinische Studien eingeschlossen werden.

Oxidativer Stress

Wie in der Pathogenese dargelegt, stellt der oxidative Stress einen ganz entscheidenden Faktor bei der Entstehung von NASH dar. Es sind bisher kleinere Pilotstudien mit Antioxidantien wie Vitamin E und Betaine publiziert worden [39, 40]. Auch hier kommt es zu einer Verbesserung der Transaminasen. Die Studie mit Betaine hat sogar zu einer histologischen Verbesserung nach einer Behandlungsdauer von 1 Jahr geführt [40]. Mit anderen Antioxidantien wie Silymarin, S-Adenosylmethionin (SAM) oder N-Azetylcystein, die zum Teil bei der alkoholischen Lebererkrankung positive Effekte gezeigt haben, gibt es im Zusammenhang mit NASH noch keine klinischen Daten.

Zytoprotektion

Die Wirkungsweise von Ursodeoxycholsäure (UDCA) ist noch weitgehend unbekannt. Zytoprotektive, chemoprotektive, antioxidative und immunmodulatorische Effekte werden diskutiert. Die Behandlung der NASH mit UDCA führte in zwei Studien zu einer Verbesserung der Leberwerte [41, 42], mehr Daten hierzu

sind aber bis heute nicht erhältlich. In Bern läuft aktuell eine Studie, bei der NASH Patienten randomisiert teils mit Vitamin E und UDCA, teils mit UDCA alleine, teils mit Placebo über zwei Jahre behandelt werden. Die Resultate dieser Studie können frühestens in zwei Jahren erwartet werden.

Wie bei terminalen Lebererkrankungen anderer Ätiologie wird auch bei fortgeschrittener NASH-bedingter Leberzirrhose eine Lebertransplantation durchgeführt. In etwa einem Drittel dieser Patienten rezidiert die NASH im Transplantat, wobei es bereits innerhalb eines Jahres zu einer beträchtlichen Fibrose kommen kann [42, 43].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass aufgrund der vielfältigen pathophysiologischen Mechanismen bei der Entstehung von NASH viele verschiedene Therapiemöglichkeiten bestehen, deren Wirksamkeit bisher aber noch nicht in randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien bewiesen worden ist. Deshalb ist es empfehlenswert, Patienten mit neu entdeckter NASH, wenn immer möglich, im Rahmen von kontrollierten Studien zu behandeln.

Literatur

- Oneta CM, Dufour JF. Non-alcoholic fatty liver disease: treatment options based on pathogenic considerations. *Swiss Med Wkly* 2002;132:493-505.
- Ludwig J, Viggiano RT, McGill DB. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experience with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:342-8.
- James O, Day C. Non-alcoholic steatohepatitis: another disease of affluence. *Lancet* 1999;353:1634-6.
- Contos MJ, Synyal AJ. The clinicopathologic spectrum and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Adv Anat Pathol* 2002;9:37-51.
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-50.
- Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: Further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002;35:367-72.
- Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002;35:373-9.
- Marchesini G, Forlani G. NASH: From liver diseases to metabolic disorders and back to clinical hepatology. *Hepatology* 2002;35:497-8.
- Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. *Gut* 1997;41:845-50.
- Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62.
- Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-23.
- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-9.
- Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: Definition and Pathology. *Sem Liv Dis* 2001;21:3-16.
- Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespeneheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29:664-9.
- Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology* 2000;32:689-92.
- Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103-9.
- George D, Goldwurm S, MacDonald G, Cowley LL, Walker NI, Ward PJ, et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998;114:311-8.
- Bonkovsky HL, Jawaaid Q, Tortorelli K, LeClair P, Cobb J, Lambrecht RW, et al. Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31:421-9.
- Guillygomarc'h A, Mendler MH, Moirand R, Jouanolle AM, David V, Deugnier Y. HFE mutations in insulin resistance-associated hepatic iron overload. *J Hepatol* 2000;33:515-6.
- Moirand R, Mortaji AM, Loreal O, Paillard F, Brissot P, Deugnier Y. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet* 1997;349:95-7.
- Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: Further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002;35:367-72.
- Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002;35:373-9.
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-50.

- 24 Day CP, James OFW. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998;114:842-45.
- 25 Weltman MD, Farrell GC, Hall P, Ingelman-Sundberg M, Liddle C. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998;27:128-33.
- 26 Woodcroft KJ, Hafner MS, Novak RF. Insulin signaling in the transcriptional and posttranscriptional regulation of CYP2E1 expression. *Hepatology* 2002;35:263-73.
- 27 Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001;48:206-11.
- 28 Goodpaster BH, Kelley DE, Wing RR, Meier A, Thaete FL. Effects of weight loss on regional fat distribution and insulin sensitivity in obesity. *Diabetes* 1999;48:839-47.
- 29 Rosenfalck AM, Hendel H, Rasmussen MH, Almdal T, Anderson T, Hilsted J, Madsbad S. Minor long-term changes in weight have beneficial effects on insulin sensitivity and beta-cell function in obese subjects. *Diabetes Obes Metab* 2002;4:19-28.
- 30 Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology* 1990;99:1408-13.
- 31 Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, Faga E, Silli B, Pagano G. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;37:909-16.
- 32 Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001;358:893-4.
- 33 Caldwell SH, Hespdenheide EE, Redick JA, Iezzoni JC, Battle EH, Sheppard BL. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:519-25.
- 34 Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31:384.
- 35 Saibara T, Onishi S, Ogawa Y, Yoshida S, Enzan H. Bezafibrate for tamoxifen-induced non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 1999;353:1802.
- 36 Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996;23:1464-7.
- 37 Facchini FS, Hua NW, Stoohs RA. Effect of iron depletion in carbohydrate-intolerant patients with clinical evidence of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:931-9.
- 38 Kang JO. Chronic iron overload and toxicity: clinical chemistry perspective. *Clin Lab Sci* 2001;14:209-19.
- 39 Hasegawa T, Yoneda M, Kakamura K, Yokohama S, Tamori K, Sato Y. Diagnostic significance of measurement of serum transforming growth factor beta1 level and effect of alpha-tocopherol in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 1997;112:A1278.
- 40 Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvestre PB, Lindor KD. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2711-7.
- 41 Guma C, Bviola L, Thome M, Galdame O, Alvarez E. Ursodeoxycholic acid in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: results of a prospective clinical controlled trial [abstract]. *Hepatology* 1997;26:3887A.
- 42 Ceriani R, Bunati S, Morini L, et al. Effect of ursodeoxycholic acid plus diet in patients with non-alcoholic steatohepatitis [abstract]. *Hepatology* 1998;28:386A.
- 43 Charlton M, Kasparova P, Weston S, Lindor K, Maor-Kendler Y, Wiesner RH, et al. Frequency of nonalcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease. *Liver Transpl* 2001;7:608-14.
- 44 Yu AS, Keefe EB. NADLF and NASH: important diseases before and after liver transplantation. *Hepatology* 2001;34:842-3.