

## Die nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH): Therapieansätze

H.-P. Buscher

### *Nonalcoholic steatohepatitis (NASH): therapeutic approaches*

Eine Fettleber kommt in der westlichen Welt bei 20–30% der Erwachsenen vor. Etwa 10% von ihnen entwickeln eine nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) (24). Die Diagnose ist in Betracht zu ziehen, wenn bei einer Fettleber (Sonographie) mit erhöhten Transaminasen andere Ursachen wie chronische Hepatitiden unwahrscheinlich sind. Wichtig ist eine glaubhaft fehlende übermäßige Alkoholexposition. Histologisch ist die NASH von einer alkoholischen Steatohepatitis (ASH) nicht sicher unterscheidbar. In der Mehrzahl der Fälle verläuft sie klinisch und histologisch benigne; sie kann jedoch über eine Fibrosierung zur Zirrhose fortschreiten (**Abb. 1**). Prognostisch ungünstig sind Adipositas, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, rascher Gewichtsverlust, hohe Transaminasen, der histologische Nachweis von Mallory-Körperchen und wahrscheinlich eine erhöhte Eisenbeladung der Leber. In Spätstadien kann sich ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) entwickeln. Nach dem „two hit“-Modell entsteht die NASH auf dem Boden einer Leberverfettung („first hit“) durch Einwirkung zusätzlicher Faktoren, die eine Zellschädigung und eine Entzündung auslösen („second hit“). Pathogenetisch spielen reaktive Sauerstoffspezies (reactive oxygen species, ROS) und eine mitochondriale Dysfunktion eine zentrale Rolle (24).

**kurzgefasst:** Die NASH muss bei Patienten ohne Alkohola-busus mit Fettleber und erhöhten Transaminasen in die engere Differentialdiagnose einbezogen werden.

### Therapie

Ansatzpunkte therapeutischer Überlegungen sind Maßnahmen, die die Leberverfettung reduzieren, den oxidativen Stress verringern und die Leberzelle vor seinen Folgen schützen. Ziel ist es, ein Fortschreiten der Erkrankung zur Zirrhose zu verhindern, in deren Endstadium nur eine Lebertransplantation in Frage kommt.

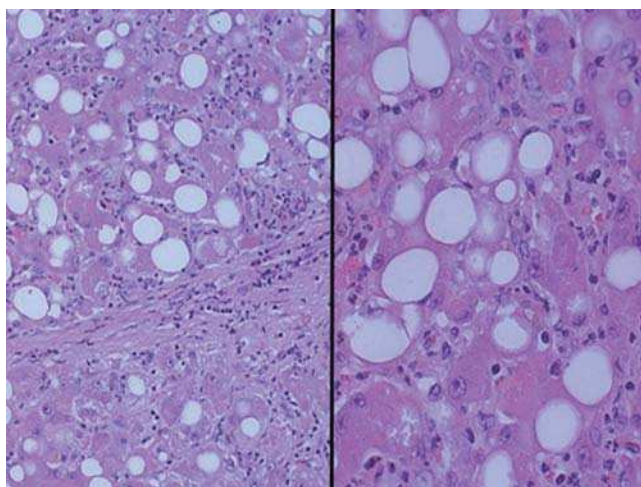


Abb. 1 Histologischer Aspekt einer progredienten Steatohepatitis mit fibrotischem Umbau (freundliche Genehmigung von Fr. Dr. Radke, Berlin).

### Allgemeine Maßnahmen

Alle Faktoren, die zur Entwicklung einer NASH beitragen können, sollten eliminiert oder minimiert werden. Dazu gehören eine Umstellung der Lebensgewohnheiten bei Adipösen und Diabetikern, eine gute Zucker-, Lipid- und Blutdruckeinstellung, und die Vermeidung von toxischen Substanzen, wie Benzol, Xylol, Vinylchlorid und Alkohol. Medikamente, die eine NASH auslösen können (8), sollten auf Verzichtbarkeit überprüft werden. Fettarme Diät und körperliche Aktivität führen zu einer Verbesserung der Leberenzyme und des Serum-Cholesterins bei NASH-Patienten (14).

#### Institut

Medizinische Klinik II, DRK-Kliniken Berlin-Köpenick

#### Korrespondenz

Prof. Dr. Hans-Peter Buscher · Medizinische Klinik II, DRK-Kliniken Berlin-Köpenick · 12559 Berlin · Tel.: 030/3035 3319 · Fax: 030/3035 3321 · E-Mail: h.buscher@drk-kliniken-koepenick.de

eingereicht: 19.4.2004 · akzeptiert: 8.7.2004

#### Bibliografie

DOI: 10.1055/s-2004-831373

Dtsch Med Wochenschr 2004; 129:60–62 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

### **Gewichtsreduktion**

Eine Gewichtsreduktion kann zur Abnahme der NASH-bedingt erhöhten Transaminasen führen und zudem die CYP2E1-Aktivität reduzieren (7). Da sie bei NASH-Patienten jedoch auch zu einer Verschlechterung der Leberwerte führen kann, sollte sie nur langsam und unter ärztlicher Kontrolle erfolgen. Mit Orlistat (einem intestinalen Lipaseinhibitor) ließ sich bei drei Patienten eine Reduktion des Gewichts und der Transaminasen erzielen (11). Eine Gewichtsabnahme durch Diät und körperliche Aktivität soll nicht nur biochemische, sondern auch histologische Leberbefunde bessern können (9).

### **Beeinflussung der Darmflora**

Antibiotika reduzieren die Endotoxinämie bei einer total parenteraler Ernährung oder einer bakteriellen Überwucherung des Dünndarms (z.B. beim Blind-loop-syndrom) und wirken sich günstig auf die Steatohepatitis aus. Probiotica führen bei Labortieren mit Steatohepatitis zu einer Verbesserung der Leberhistologie, einer Reduktion des Leberfettgehalts und einer Abnahme der ALAT; sie reduzieren zudem die Insulinresistenz (18). Aussagekräftige Studien beim NASH-Patienten hierzu fehlen noch.

### **Metformin**

Metformin vermindert die hepatische Steatose mit der Folge einer deutlichen Verminderung des Quotienten aus Lebergewicht und Körpergewicht und reduziert im Tierversuch und beim Menschen zudem die Transaminasen (3).

### **Thiazolidindione**

Thiazolidindione werden beim Diabetes mellitus zur Erhöhung der Insulinsensitivität eingesetzt. Da eine Hyperinsulinämie bei peripherer Insulinresistenz ein wesentlicher Faktor bei der Entstehung der NASH zu sein scheint (5), wurde die Hypothese aufgestellt, dass sie einen positiven therapeutischen Effekt haben könnten. In einer kleinen Studie mit 10 übergewichtigen Patientinnen wurde der Effekt von Troglitazon auf Laborwerte und Histologie untersucht. Die ALAT-Werte sanken meist bereits innerhalb eines Monats deutlich und erreichten vielfach Normwerte (4). In einer weiteren Studie an 30 NASH-Patienten erhöhte sich die Insulinempfindlichkeit, reduzierten sich Transaminasen und Leberfettgehalt (23) und verbesserte sich die Leberhistologie signifikant (25). Eine jüngere Studie berichtet über die Behandlung von 18 nichtdiabetischen NASH-Patienten mit Pioglitazon, bei denen sich die ALAT mehrheitlich normalisierte und der Leberfettgehalt reduzierte; der Gesamtkörperfettgehalt und das Körpergewicht stiegen jedoch (26). Glitazone sind viel versprechend; größere Studien und Langzeiterfahrungen fehlen noch.

### **Acarbose**

Acarbose vermindert bei Labortieren mit Steatohepatitis die Steatose und Entzündung in der Leber. TNF- $\alpha$  und CYP2E1 wurden geringer als bei Vergleichstieren exprimiert; ebenso fand sich weniger Prokollagen-RNA (19). Erfahrungen beim Menschen fehlen noch.

### **Ursodeoxycholsäure (UDCA)**

UDCA hat choleretische, membranstabilisierende, zytoprotektive, immunmodulatorische, antiapoptotische und antifibrotische

Eigenschaften (16) und wird bei chronischen Leberkrankheiten mit günstigem Erfolg eingesetzt. Erste Erfahrungen an NASH-Patienten waren ebenfalls positiv. In einer neueren randomisierten Studie an 126 NASH-Patienten fanden sich jedoch keine signifikanten Veränderungen zwischen Verum- und Placebogruppe (20). Die Diskrepanz der Ergebnisse erfordert weitere Untersuchungen.

### **Clofibrat**

Clofibrat zeigte in einer Studie an 16 NASH-Patienten mit Hypertriglyzeridämie keine günstigen Effekte auf Leberwerte und Histologie (15).

### **Atorvastatin**

In einer Studie an 27 Patienten mit NASH und Hyperlipidämie führte Atorvastatin zu einer signifikanten Senkung der Transaminasen und Cholestaseenzyme (13).

### **Probucol**

Probucol ist ein Lipidsenker mit starken antioxidativen Eigenschaften, der in einer Studie an 17 Patienten mit histologisch gesicherter NASH zu einer signifikanten Senkung der Transaminasen mit Normalisierung in 9 Fällen führte (21). Probucol ist in Deutschland nicht im Handel.

### **Vitamin E**

Vitamin E (Tocopherol) ist ein wirksames Antioxidans. In einer Pilotstudie wurde es 11 Kindern zwischen 3 Monaten und 16 Jahren mit NASH verabreicht. ALAT, ASAT und alkalische Phosphatase fielen deutlich ab und stiegen nach Unterbrechung der Therapie erneut an (17). In einer Studie an 16 Erwachsenen mit NASH wurde der Effekt einer antiatherogenen Kost plus Bewegungsübungen mit und ohne Vitamin E untersucht. Diät und Körperbewegung verursachten alleine bereits eine signifikante Senkung von Interleukin 6 (IL6), nicht dagegen von TNF- $\alpha$  und IL8. Vitamin E bewirkte keine zusätzlichen signifikanten Effekte (14). In einer weiteren Studie an 45 NASH-Patienten wurde festgestellt, dass Vitamin E in Kombination mit Vitamin C bei NASH-Patienten zu einer signifikanten Verbesserung der Fibrose, nicht aber der Entzündung oder der ALAT führte (12). Es wurde kritisiert, dass sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Verum- und Placebogruppe fanden, die ebenfalls einen Rückgang der Fibrose aufwies (2). Damit ist für Vitamin E beim Erwachsenen mit NASH bisher noch kein sicherer Therapieerfolg nachgewiesen worden.

### **Betain**

Betain ist ein natürliches Stoffwechselprodukt von Cholin. Eine Cholin-defiziente Ernährung führt im Tierversuch zur Entwicklung einer Steatohepatitis. In einer Studie wurden 191 NASH-Patienten mit Betain oder einem Placebo behandelt. In der Verumgruppe kam es zur Abnahme der hepatischen Steatose und der Transaminasen (22). In einer weiteren Studie an 10 NASH-Patienten verbesserten sich die Transaminasen zum Teil deutlich; histologisch nahmen Grad der Steatose, Entzündung und Fibrosierung ab (1). Eine Überprüfung dieser Erfolg versprechenden Substanz in weiteren Studien muss abgewartet werden.

## N-Acetylcystein

N-Acetylcystein erhöht den Glutathionspiegel und stärkt damit das wichtigste antioxidative Prinzip in der Leber. Es führte in einer kleinen Studie an 11 Patienten zu einer signifikanten Reduktion der Transaminasen und der  $\gamma$ -Glutamyltranspeptidase ( $\gamma$ -GT). Die Arbeit ist bisher nur als Abstract veröffentlicht worden (10) und bedarf der Bestätigung.

**kurzgefasst: Eine etablierte Therapie der NASH gibt es derzeit nicht. Auf dem Boden bisheriger Beobachtungen können als Grundlage der Behandlung bei Übergewichtigen und Diabetikern eine vorsichtige Gewichtsreduktion durch Diät und körperliche Aktivität und eine gute Zuckereinstellung angesehen werden. Bei Patienten mit Hyperlipidämie scheint eine Lipidsenkung mit Statinen und bei Patienten mit bakterieller Überwucherung des Dünndarms und Endotoxinämie eine Bereinigung der Grundbedingung evt. unter Einsatz von Antibiotika eine günstige Wirkung auf den Verlauf der NASH zu haben.**

## Fazit

Bisher gibt es keine allgemein als wirksam anerkannte Behandlung der NASH. Die pathophysiologischen Erkenntnisse haben jedoch eine Reihe gut begründeter Hypothesen für eine aussichtsreiche Therapie hervorgebracht. Die meisten klinischen Studien sind sehr klein und wegen dadurch bedingter methodischer Probleme (wie „sampling error“ bei der Leberbiopsie oder „regression to mean“) nur beschränkt aussagekräftig (6). Größere gut kontrollierte Studien sind erforderlich, um entscheiden zu können, ob und welche Medikamente für welche Patienten zu empfehlen sind. Ebenso ist abzuwarten, ob Maßnahmen, die in tierexperimentellen Studien zu positiven Ergebnissen geführt haben, beim Menschen eine therapeutische Option darstellen.

## Literatur

- 1 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: 2711–2717
- 2 Adams LA, Angulo P. Vitamins E and C for the treatment of NASH: Duplication of results but lack of demonstration of efficacy. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2348–2350
- 3 Angulo P, Lindor KD. Treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2002; 16: 797–810
- 4 Caldwell SH, Hespdenheide EE, Redick JA et al. A pilot study of thiazolidinedione, troglitazone in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 519–525
- 5 Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35: 373–379
- 6 Clark JM, Brancati FL. Negative trials in nonalcoholic steatohepatitis: why they happen and what they teach us. *Hepatology* 2004; 39: 602–603
- 7 Emery MG, Fisher JM, Chien JY et al. CYP2E1 activity before and after weight loss in morbidly obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003; 38: 428–435
- 8 Farrell GC. Drugs and steatohepatitis. *Sem Liver Dis* 2002; 22: 185–194

- 9 Fujikawa K, Ohata K, Honda T et al. Nonalcoholic steatohepatitis with improved hepatic fibrosis after weight reduction. *Intern Med* 2004; 43: 289–294
- 10 Gulbahar O, Karasu ZA, Ersoz G et al. Treatment of non-alcoholic steatohepatitis with N-acetylcysteine. *Gastroenterology* 2000; 118: A1444
- 11 Harrison SA, Ramrakhiani S, Brunt EM, Anbari MA, Cortese C, Bacon BR. Orlistat in the treatment of NASH: a case series. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 926–930
- 12 Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2485–2490
- 13 Kiyici M, Gulten M, Gurel S et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 713–718
- 14 Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, Marsano L, McClain CJ. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology* 2003; 38: 413–419
- 15 Laurin J, Lindor KD, Crippin JS et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of NASH: a pilot study. *Hepatology* 1996; 23: 1464–1467
- 16 Lazarides KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders. *J Hepatol* 2001; 35: 134–146
- 17 Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000; 136: 734–738
- 18 Li Z, Yang S, Lin H, Huang J, Watkins PA, Moser AB, Desimone C, Song XY, Diehl AM. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003; 37: 343–350
- 19 Lieber CS, Leo MA, Mak KM, Xu Y, Cao Q, Ren C, Ponomarenko A, DeCarli LM. Acarbose attenuates experimental non-alcoholic steatohepatitis. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 315: 699–703
- 20 Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 770–778
- 21 Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR et al. Probuco in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a double-blind randomized controlled study. *J Hepatol* 2003; 38: 414–418
- 22 Miglio F, Rovati LC, Santoro A, Setnikar I. Efficacy and safety of oral betaine gluconate in non-alcoholic steatohepatitis. A double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled prospective clinical study. *Arzneimittelforschung* 2000; 50: 722–727
- 23 Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Sponseller CA, Hampton K, Bacon BR. Interim results of a pilot study demonstrating the early effects of the PPAR-gamma ligand rosiglitazone on insulin sensitivity, aminotransferases, hepatic steatosis and body weight in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2003; 38: 434–440
- 24 Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202–1219
- 25 Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003; 38: 1008–1017
- 26 Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 188–196