

AMB 2010, 44, 44

Medikamentöse Behandlung der nicht-alkoholischen Fettleber-Hepatitis

Die Ursachen der nicht-alkoholisch bedingten Fettleber-Hepatitis (Non Alcoholic Steato-Hepatitis = NASH) sind nicht in allen Einzelheiten geklärt. Sie ist mit überkalorischer Fehlernährung, dem Metabolischen Syndrom und Insulinresistenz assoziiert. Diskutiert werden auch genetische Einflüsse. Möglicherweise bedingt durch unsere Lebensumstände nimmt die Prävalenz der NASH stark zu. Bei etwa einem Drittel der Patienten mit Erhöhung der Transaminasen liegt ursächlich eine NASH vor.

Histologisch finden sich bei der NASH hepatozelluläre Fetteinlagerungen, Ballonierung und Nekrosen der Leberzellen, entzündliche Infiltrate und Fibrose. 15% der betroffenen Patienten entwickeln eine Leberzirrhose, einige auch ein hepatozelluläres Karzinom.

Bislang existiert noch keine etablierte Therapie der NASH. Neben den Empfehlungen, den Lebensstil zu ändern, gibt es Überlegungen, durch eine medikamentöse Behandlung der als kausal angenommenen Insulinresistenz mit so genannten Insulinsensitizern (Thiazolidindione oder Glitazone) den Umbau- und Entzündungsprozess in der Leber aufzuhalten. Zudem gibt es Hinweise aus kleineren Studien, dass durch eine Senkung des „oxidativen Stress“ mittels Antioxidanzien (z.B. Vitamin E) der Verlauf der NASH günstig beeinflusst werden kann.

In der größten zu dieser Krankheit bislang durchgeführten und ganz überwiegend durch öffentliche Gelder (US National Institute of Health) finanzierten Studie wurde multizentrisch, doppelblind und randomisiert das Konzept Antioxidans vs. Insulinsensitizer vs. Plazebo bei 247 erwachsenen Patienten ohne manifesten Diabetes mellitus und mit bioptisch gesicherter NASH überprüft (PIVENS-Studie; 1). Ausgeschlossen waren Patienten mit regelmäßigem Alkoholkonsum (Männer > 30 g/d, Frauen > 20 g/d) oder anderen bekannten Lebererkrankungen (Virushepatitis, Stauungsleber bei Herzinsuffizienz u.a.).

Die Patienten erhielten eine Beratung über gesunden Lebensstil und Diät und knapp zwei Jahre lang täglich 30 mg Pioglitazon (n = 80), 800 I.U. Vitamin E (RRR- α -Tocopherol; n = 84) oder Plazebo (n = 83). Die klinischen und demografischen Risiken waren in den drei Gruppen gleich verteilt: 60% Frauen, mittleres Alter 46 Jahre, BMI 34, GPT 84 U/l, GOT 56 U/l, Nüchtern-Glukose 94 mg/dl. Der histologische Grad der Fibrose betrug zu Beginn der Studie 1,5 (Skala von 0-4), der mittlere Aktivitätsgrad im Non alcoholic fatty liver disease activity-score 5 (NEFLD; misst den Grad der Verfettung, Inflammation und Leberzell-Ballonierung auf einer Skala von 0-8).

Die Beobachtung war klinisch (Visiten, Blutentnahmen) und ging über 120 Wochen. Nach 96 Wochen sollte bei allen Patienten eine Kontrollbiopsie der Leber stattfinden; letztlich erfolgte sie auch bei 90% der Patienten. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, bei denen durch einen hinsichtlich der angewendeten Therapie verblindeten Pathologen nach 96 Tagen eine Besserung der histologischen Zeichen der NASH festgestellt wurde. Sekundäre Endpunkte waren u.a. Veränderungen des NEFLD activity-scores, des Fibrosegrads, der Transaminasenaktivität, der Lebensqualität (SF 36-Questionnaire) und des Körpergewichts.

Ergebnisse: Unter Einnahme von Vitamin E bzw. Pioglitazon gingen die histologischen Leberveränderungen stärker zurück als unter Plazebo. Der Rückgang der Fibrose war jedoch gering und nicht signifikant (s. Tab. 1). Auch die erhöhten Transaminasen sanken im ersten halben Jahr der Therapie in den beiden Verum-Gruppen. Allerdings überschritt nur die Vitamin-E-Gruppe beim primären Endpunkt „histologische Besserung der NASH“ die prädefinierte Signifikanzgrenze ($p = 0,025$). Patienten, die Pioglitazon erhielten, nahmen während der Studie 4,7 kg Gewicht zu. Außer dieser Gewichtszunahme wurden nicht vermehrt unerwünschte Wirkungen (UAW) in den Verum-Gruppen registriert. Allerdings ist die Zahl der Patienten für die Beantwortung dieser Frage viel zu klein. Als UAW von Glitazonen sind u.a. Ödeme, Sehstörungen und vermehrt Frakturen bekannt (2, 3), sogar Leberschäden werden vermutet (4). Vitamin E verursacht gelegentlich Übelkeit, Blähungen und Durchfall.

Fazit: Die nicht-alkoholische, alimentär bedingte Fettleber-Hepatitis ist in erster Linie durch einen gesunden Lebensstil zu bessern. Die Gabe von Vitamin E (800 U/d)

führte in dieser Studie zu einer signifikanten Besserung der histologischen Veränderungen (nicht jedoch der Fibrose) und zu einer Abnahme der Transaminasenaktivität im Serum. Auch Pioglitazon reduzierte in dieser Studie Entzündung und Umbauprozesse in der Leber, jedoch zum Preis einer Gewichtszunahme, die bei NASH besonders unerwünscht ist. Ob diese medikamentösen Maßnahmen auch helfen, Leberzirrhosen zu verhindern, ist unklar, zumal die Besserungen nach Ende der Behandlung rasch wieder rückläufig waren. Eine Therapieempfehlung kann aus diesen Ergebnissen nicht abgeleitet werden.

Literatur

1. Sanyal, A.J., et al. (PIVENS = **P**ioglitazone versus **V**itamin **E** versus placebo for the treatment of non-diabetic patients with **N**on-alcoholic **S**teatohepatitis): N. Engl. J. Med. 2010, **362**, 1675.
2. AMB 2005, **39**, 93b und AMB 2009, **43**, 70.
3. AMB 2004, **38**, 87b.

Tabelle 1

Ergebnisse der PIVENS-Studie zur medikamentösen Therapie der nicht-alkoholischen Fettleber-Hepatitis (nach 1)

Parameter	Plazebo	Vitamin E	Pioglitazon
Patienten mit histologischer Besserung	19%	43% (p = 0,001)*	34% (p = 0,04)
Änderung im NEFLD-activity score	-0,5	-1,9 (p < 0,001)*	-1,9 (p < 0,001)*
Fibrose-Score	-0,1	-0,3 (p = 0,19)	-0,4 (p = 0,1)
GPT (U/L)	-20,1	-37 (p = 0,001)*	-40,8 (p < 0,001)*
GOT (U/L)	-4	-14 (p = 0,003)*	-21,1 (p < 0,001)*
Gewicht (kg)	+0,7	+0,4 (p = 0,65)	+4,7 (p < 0,001)*

* statistisch signifikant