



Sucht und Lebererkrankungen

14. Substitutionsforum, Mondsee 10. April 2011

Ao Univ. Prof. Dr. Petra Munda Medizinische Universität Wien Abt. für Gastroenterologie und Hepatologie

WAS TUT DIE SUCHT DER LEBER?

- Alkoholische Lebererkrankung
- Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD)
- Hepatitis B
- Hepatitis C
- Medikamente



Alkoholische Lebererkrankung

- Alkoholische Lebererkrankung hat in der westlichen Welt eine hohe Morbidität und Mortalität
- 44% der jährlichen Todesfälle (26000) an Leberzirrhose (USA) sind alkoholbedingt
- Prävalenz Alkoholismus in Österreich
 - 8% d. Männer und 2% der Frauen > 16a(ges 5%= 330000)
- Inzidenz Alkoholismus (Neuerkrankungen/a)
 - -0.2% d. Männer, 0.05% d.Frauen (ges 0.13% = 10000/a)
- Pro-Kopf-Konsum 11.4l/a reiner Alkohol (1998)
- 10-20% aller Akoholkranken entwickeln Zirrhose

Alkohol-assoziierte Leberkrankheiten

Steatose

Steatohepatitis

alkoholische Hepatitis

Fettleberhepatitis



Zirrhose

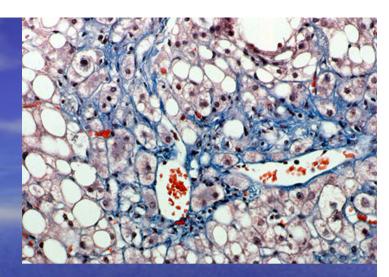
Überlappung



STEATOSE

- Praktisch immer bei Alk > 80g/d
- Reversibel
- Prävalenz 10-76%
- Triglyceridakkumulation im Cytoplasma
- Leberfunktion meist normal
- selten tödlich (ALV, Fettembolie)

ALKOHOLISCHE HEPATITIS



- deutlich aggressiver als Steatose
- Spitalsmortalität 29-55%
- Ballonierung der Hepatozyten
- Mallorykörper
- perizelluläre und perivenöse Fibrose
- 24-68% der Pat mit AH entwickeln innerhalb 1-13a Zirrhose

ZIRRHOSE

10-20% schwerer Trinker

- 5-Jahres Überleben:
 - 40-48% bei weiter C2H5
 - 60-77% bei Abstinenz
- Dekompensation: ↓ 6-Jahres-überleben auf 21%
- Todesursachen:
 - Leberversagen 27-51%
 - GI Blutung 9-47%
 - Infektion 3-17%

- Hepatom 5-16%
- Nierenversagen 1-8%

KOFAKTOREN IN DER ENTSTEHUNG DER ALD

Hepatitis C

- serologische Marker und Virämie häufiger (anti-HCV pos 7-10x häufiger, 10-14% vs 1.8% Normalbev)
- Virusload höher bei ALD
- Verlauf HCV aggressiver bei Alkoholabusus (>10g/d)

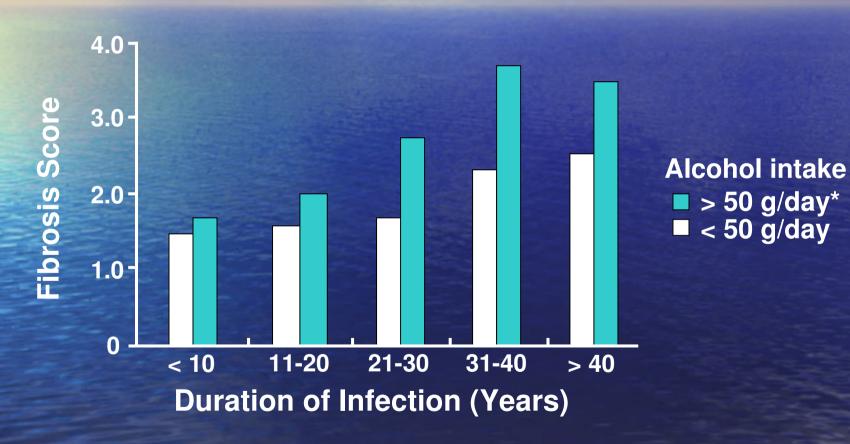
Hepatitis B

- serologische Marker der Hep B 2-4x häufiger
- bei Hep B & ALD Hepatomrisiko ↑

Eisenüberladung

- "Henne oder Ei"
- sek. Eisenüberladung oder "Demaskierung" HHC?

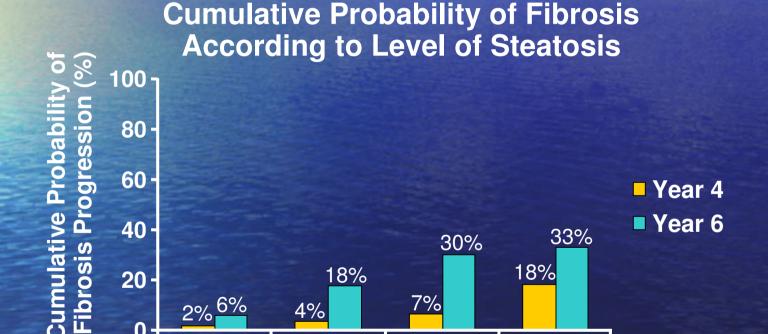
Alkohol beschleunigt die Fibroseprogression!



*50 g is equal to approximately 3.5 drinks

Poynard T, et al. Lancet. 1997;349:825-832.

Steatose begünstigt die Fibroseprogression!



Percentage of Steatosis at Initial Biopsy

11%-30%

5%-10%

< 5%

ROLLE DER GENETIK

- Gute Evidenz für genetische Prädisposition für Alkoholismus
 - Zwillingsstudien, Adoption
 - assoziiert mit Genen für alkohol-metabolisierende
 Enzyme: hochaktive ADH (ß2 ADH codiert durch
 ADH2*2) ⇒ ↓ Risiko ALD , ALDH2*2 häufig bei Asiaten
- genetische Risikofaktoren für <u>ALD</u> weniger gut belegt
 - in Zwillingsstudien zwar ALD häufiger in monozygotenals dizygoten, meist Umweltfaktoren
 - bisher kein "Risikogen" oder "Schutzgen"

EINFLUSS DES GESCHLECHTS

- Leber in Relation zu KG bei i und i gleich groß
- ähnliche metabolische Rate für Alkohol

ABER

- ➢Blutalkoholspiegel bei Frauen höher nach gleicher Dosis († geringerer Wassergehalt, mehr Fett ⇒ ger. Verteilvolumen als †), geringerer First pass Effekt (?), niedrigere gastrische ADH Aktivität
- Testosteron unterdrückt Alkoholdehydrogenase
- Ratten: schwerere Steatose, höhere FFS, höhere Spiegel LPS, zentrale Hypoxie, ↑ Aktivierung von NF-κB in den Sternzellen

Wieviel ist zu viel? Gibt es eine "sichere" Menge?

My Doctor said "Only 1 glass of alcohol a day". I can live with that.



Männer Frauen 40(-60?)g/d 20(-40?)g/d

ALKOHOL-WIEVIEL STECKT DRIN?

	Volums% Alkohol		Alkohol in g/0.7l	Alkohol in g/1l
Weißwein	10.5-11.8	17.0-19.0	59.5-66.5	85.0-95.0
Rotwein	10.5-13.)	17.0-21.0	59.5-66.5	85.0-105.0
Sekt	9.4-14.0	15.1-22.6	52.85-79.1	75.5-113
Dessertwein Wermut	14.8-19.7	24.0-32.0	84.0-112.0	120.0- 160.0







Ernährungstherapie - Rationale

- primäre Malnutrition: verminderte Kalorienzufuhr aus KH, EW und Fett
- sekundäre Malnutrition: Mangelzustände durch Interaktion von Alkohol und Nährstoffen
- Proteinmalnutrition: 20% bei Child A, 60% bei Child C
- Vitaminmangelzustände: Vit B1, B6, C, D, Folsäure
- 15-37% der Zirrhotiker entwickeln Diabetes mellitus
- bis zu 75% Xylosemalabsorption durch tox.
 Schädigung des Dünndarms reversibel bei Abstinenz
- Mangel an Zink, Mg, Cu, Selen
- GU Zirrhotiker 130% von Nichtzirrhotiker

Ernährungstherapie-Ergebnisse

- Günstiger Einfluß auf Überlebensrate (?), Komplikationshäufigkeit, Child-Pugh, Stickstoffbilanz (Cabre 1990, Kearn 1992)
- hochkalorische Diät (1000kcal über Standardernährung senkt Infektionsrate (Hirsch 1993)
- abendliche Spätmahlzeit und vorverlegtes Frühstück verbessern Stickstoffbilanz (Swart 1989)
- enterale ist der parenteralen Ernährung vorzuziehen
- wenn orale Zufuhr nicht möglichnasogastrale Sonde





- Propylthiouracil
- Colchizin
- Steroide
- Pentoxyfyllin
- Infliximab

KEIN EFFEKT!!!



Therapieansätze bei alkoholischer Leberkrankeit / Zirrhose

- Lebensstiländerung
 - Alkoholkarenz, Nikotinkarenz,
 Gewichtsreduktion
- Silimarin
- S-Adenosylmethionin (SAME)
- Management der Komplikationen
- Lebertransplantation

SILYMARIN

© Arnold

- Extrakt Mariendistel
- Hauptindikation Knollenblätterpilzvergiftung
- Antioxidans, regenerationsfördernd, antifibrotisch
- zwei größere Studien bei alkoholischer
 Zirrhose, widersprüchliche Ergebnisse (Ferenci 1989, Pares 1998) bez Überlebenszeit,
 Komplikationen, Fibroseparameter
- Datenlage zu Benefit bei Zirrhose unklar, Studien in früheren Stadien der ALD notwendig

ALD und LEBERTRANSPLANTATION

- die meisten Transplantationszentren fordern eine 6 monatige Alkoholabstinenz, bevor die Patienten auf die Transplantationsliste aufgenommen werden
- Das Outcome nach Lebertransplantation für alk. Leberkranheit ist gleich gut wie das Outcome für andere Leberkrankheiten
- 2 Jahre nach Tx trinken 20-30% der Patienten wieder Alkohol, die meisten aber in moderaten Mengen

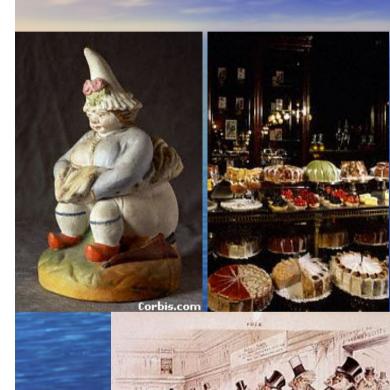
TAKE HOME MESSAGE 1



- Chronischer Alkoholgenuß führt praktisch immer zur Steatose, jedoch nur seltener zur Fettleberhepatitis und Zirrhose
- Alkohol schädigt zum Teil per se, großteils jedoch durch seinen toxischen Metaboliten Acetaldehyd
- Die Fettleberhepatitis hat auch heute noch eine hohe Mortalität (bis 50%)
- Es gibt keine evidenzbasierte von der FDA zugelassene Therapie
- Lebertransplantation oft einzige Option (nicht in der Fettleberhepatitis)

DIE NICHT-ALKOHOLISCHE **FLEBERERKRANKUNG** Munda, Mondsee, April 11

NAFLD/NASH



- ,NASH-another disease of affluence?"
 - James O, Lancet 1999
- "NASH has become a household word in clinical hepatology"
 - Maher J, Hepatology2001

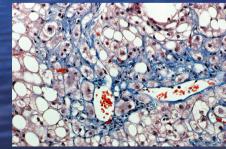
Begriffsdefinition

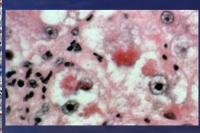
NAFLD



NAFL = Fettleber ?

- NASH
 - " Fettleberhepatitis"
 - Fett, Ballonierung
 - Mallory Körper
 - Entzündung, Fibrose
 - Alkoholkonsum < 20 g/d</p>





NAFLD IST EINE SEHR HÄUFIGE ERKRANKUNG!

- Häufigste Form der chron. Lebererkrankung in den USA
- Prävalenz weiter steigend parallel zu Adipositas und DMII
- Auch in nicht-westlichen Ländern Prävalenz steigend wegen "western diet"
- NAFLD Prävalenz in der US-Allgemeinbevölkerung ca 30%
- Ca 90 Millionen NAFLD in US, davon geschätzt 5-6% NASH

HÄUFIGE ASSOZIATIONEN

- 50% adipös, 80% übergewichtig
- 20-30% Typ 2 Diabetes, fast immer insulinresistent
- 20% Hyperlipidämie
- 10-20% nicht adipös, kein Diabetes, aber insulinresistent
- 5% seltene Ursachen: jejuno-ilealer Bypass, Dünndarm- divertikulose, medikamentös induziert (Ca-Kanal-Blocker, Amiodarone, Tamoxifen)



NASH UND METABOLISCHES SYNDROM

- Höhere Prävalenz von NASH bei kardialen Patienten
- Höhere kardiale Morbidität/Mortalität bei NAFL/NASH Patienten
- 40% der Pat mit metabolischem Syndrom haben Fettleber im US
- NAFLD ist ein unabhängiger RF für Mortalität bei MS

Fettleber vs NASH

- NASH ist histologisch die fortgeschrittene Form der Fettleber
- Die einfache Fettleber ist histologisch durch makrovesikuläre Steatose ohne zusätzliche Veränderungen charakterisiert.
- Fettleber ist "gutartig"
- Nur die LBX kann Steatose von NASH differenzieren
- Bestimmte Charakteristika können NASH bei Pat. mit Fettleber voraussagen



- Chron. Lebererkrankung
- Zirrhose und Leberversagen
- HCC
- Kryptogene Zirrhose
- Subakutes Leberversagen

NASH und kryptogene Zirrhose – Zusammenhänge?

- Bei ALD kann die Steatose mit der Krankheitsprogression verschwinden – ein ähnliches Phänomen gibt es bei der NASH
- Rezente Studien zeigen, dass die Mehrheit der Pat. mit kryptogener Zirrhose das gleiche Risikoprofil wie NASH - Patienten haben
- Höhere Inzidenz von Steatose nach LTX wg kryptogener Zirrhose

Zusammenfassung: natürlicher Verlauf

- Einfache Fettleber scheint benign zu sein
- NASH schreitet histologisch fort mit einem Zirrhoserisiko von ~ 25% innerhalb von 10a
- NASH Zirrhose dekompensiert mit ähnlicher Häufigkeit wie HCV Zirrhose

TAKE HOME MESSAGE 2



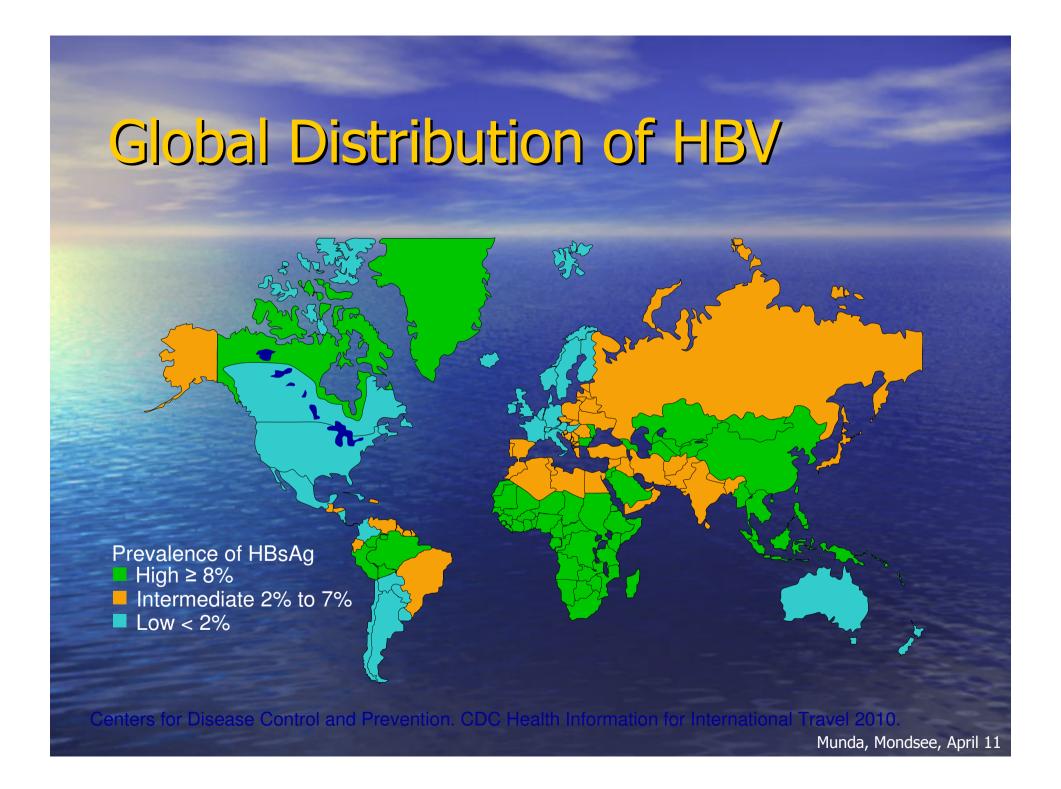
- NAFLD ist eine sehr häufige Erkrankung
- NAFLD ist die hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms (MS)
- NAFLD ist ein unabhängiger RF für MS
- NAFLD scheint ein unabhängiger Risikofaktor für Morbidität u Mortalität bei Pat mit MS zu sein
- Alle Maßnahmen, die MS verbessern, verbessern auch NAFLD
- Insulinsensitizer stellen das vielversprechendste Konzept in der medikamentösen Therapie dar
- *Rolle der bariatrischen Chirurgie?

Therapeutische Ansätze

- Gewichtsreduktion
- Orlistat (Xenical)
- Lipidsenker
 - Clofibrat
 - Gemfibrozil
 - Atorvastatin
- Antioxidantien
 - Vit E
 - SAME
 - Betain

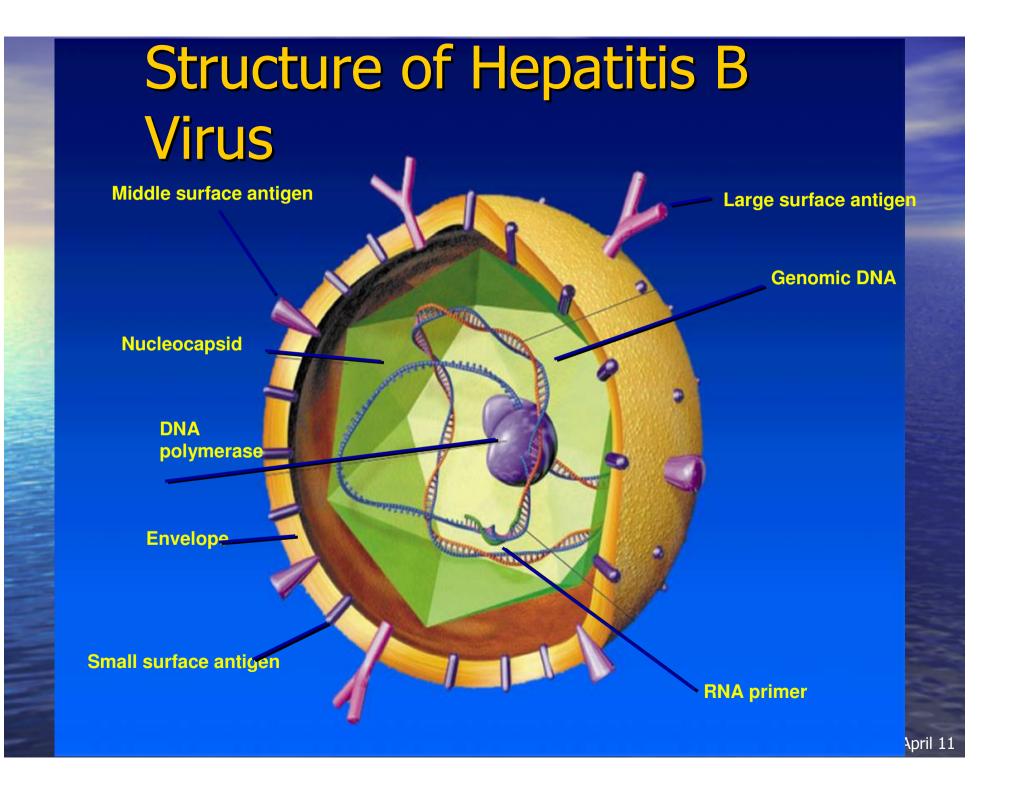
- *****UDCA
- TNFa Antagonisten
- Losartan
- Insulin Sensitizer
 - Metformin
 - TZDs
- ?Bariatrische Chirurgie





EPIDEMIOLOGIE DER HEPATITIS B UND C BEI DROGENABHÄNGIGEN

- Retrospekt. Studie 1993-1997, 1791 heroinabhängige Pat.
- Marker der Hepatitis B und C untersucht.
- Fast 60 % HCV-Ak HBV-Ak > 41 %. Die Prävalenzraten der Hepatitis C lagen in den Größenordnungen von vergleichbaren Untersuchungen in Deutschland.
- Prävalenzrate Anti-HBV & > 33 % niedriger als in anderen Untersuchungen.
- Risikofaktoren für eine Hepatitis B und C:
 - steigendes Lebensalter und Heroinkonsumdauer
 - intravenöser Konsum von Drogen
 - zusätzlicher intravenöser Kokainkonsum
 - Gefängnisaufenthalt und Haftdauer.
- Hochsignifikant häufiger waren Sozialhilfeempfänger, arbeitslose Drogenabhängige sowie Drogenabhängige ohne festen Wohnsitz von einer Hepatitis-C- bzw. Hepatitis-B-Infektion betroffen.



Epidemiologische Fakten - Globale Situation

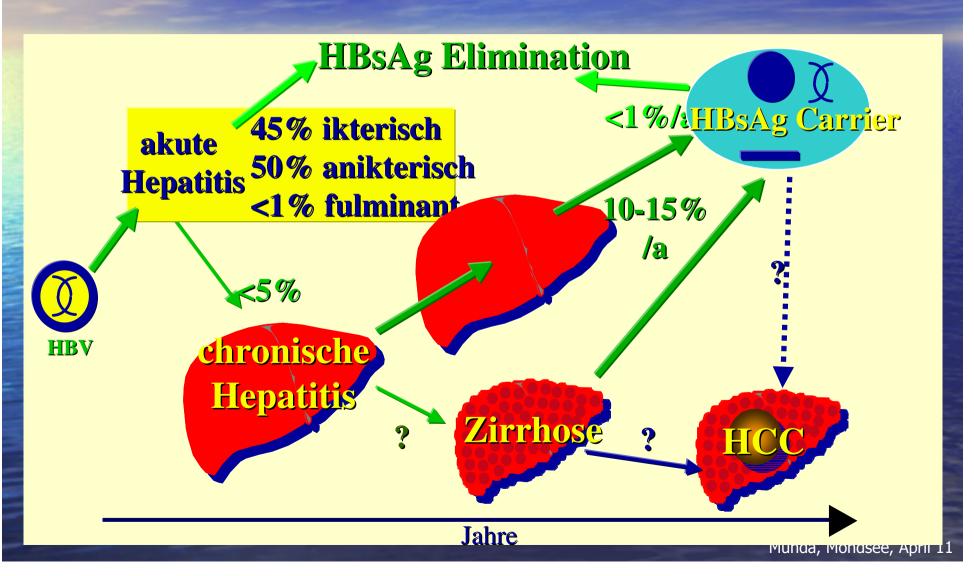
- Weltweit mehr als 350 Mio. Menschen chronisch mit HBV infiziert
- Etwa 2 Milliarden HBV-Infektion durchgemacht
- Verhältnis der Häufigkeit Hepatitis B: Hepatitis C beträgt in Österreich schätzungsweise 1:3.
- 1,2 Mio. Todesfälle jährlich auf HBV zurückzuführen (zehnthäufigste Todesursache)
- 320.000 sterben jährlich an einem durch HBV verursachten HCC (Stelle 6 der Karzinome weltweit)
- HBV verursacht weltweit 60-80% aller Leberkarzinome

2008 CDC Guidelines for HBV Screening: New Recommendations

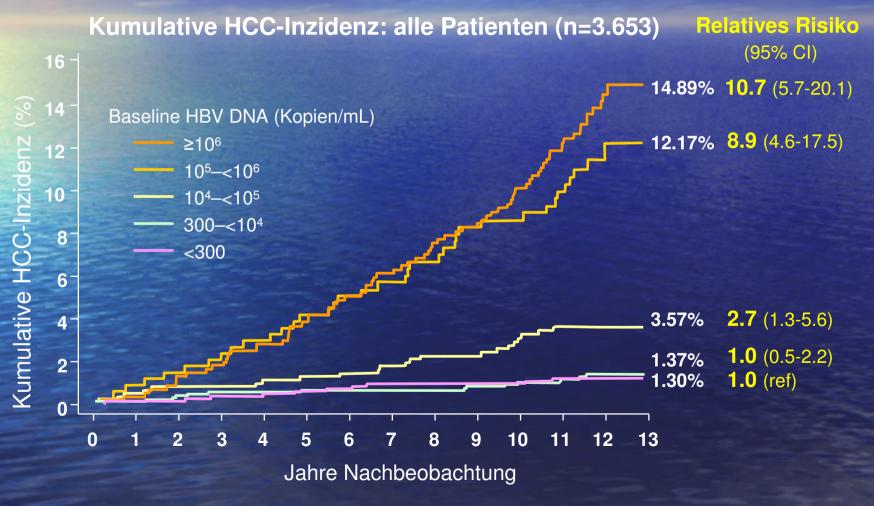
- \Leftrightarrow Persons born in countries with $\geq 2\%$ HBsAg prevalence
- ♦ US-born persons not vaccinated as infants whose parents were born in regions with high HBV endemicity (≥ 8% HBsAg prevalence)
- Persons with behavioral exposures to HBV
 - Injection drug users, MSM
- Persons needing immunosuppressive therapy
 - Chemotherapy, organ transplantation, immunosuppression for rheumatologic or gastroenterologic disorders
- Persons with elevated ALT/AST of unknown etiology

Weinbaum CM, et al. MMWR Recomm Rep. 2008;57(RR-8);1-20. http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5708a1.htm

Naturgeschichte der Hepatitis B Virus Infektion



Hohe Viruslast ist mit erhöhter HCC-Inzidenz assoziiert - Die REVEAL-Studie



Ziele der HBV Therapie

Vermeidung von Langzeitkomplikationen (Zirrhose und HCC)

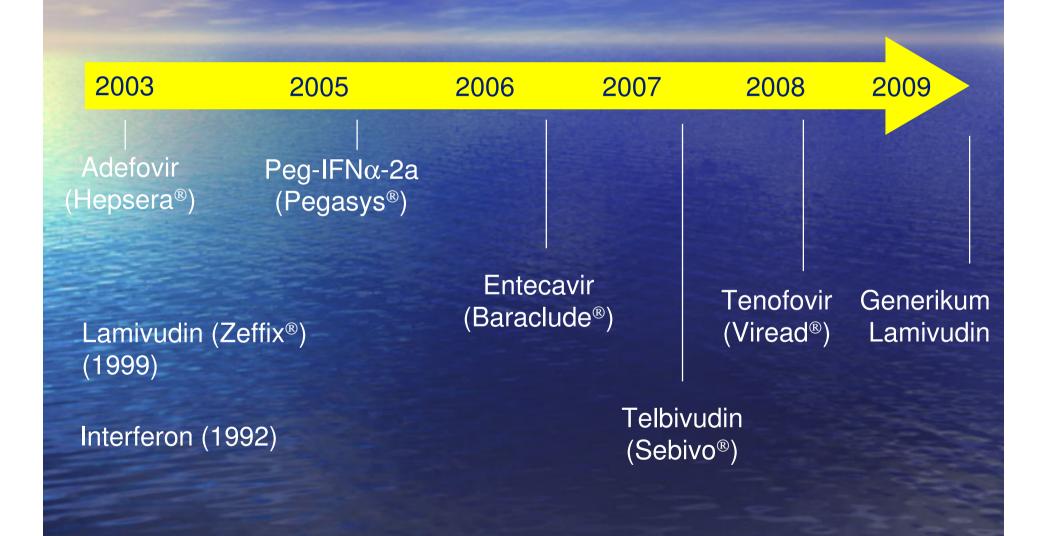
welche Surrogatparameter kommen zum Einsatz

HBV-DNA Reduktion ALT

HBeAg-Normalisierung Serokonversion Serokonversion

HBsAg-

Therapie-Entwicklung bei HBV



Munda, Mondsee, April 11

Unterschiedliche Therapiekonzepte (PEG)-IFN alfa versus HBV-Polymerase Inhibitoren









Therapiedauer 6-12 Monate

HBe-Serokonversion >30% nach 1 Jahr (Genotyp A, hohe ALT)

Keine Resistenz aufgrund von Mutationen

Injektion, Nebenwirkungen, Kontraindikationen

Antiviraler Effekt moderat

Langzeitbehandlung

HBe-Serokonversion <30% nach 1 Jahr

Resistenz aufgrund Mutationen im Polymersegen möglich

Kaum Nebenwirkungen, kaum Kontraindikationen

Starke antivirale Effektivität



